



Uptc[®]
Universidad Pedagógica y
Tecnológica de Colombia

ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
DE ALTA CALIDAD
M U L T I C A M P U S
RESOLUCIÓN 3910 DE 2015 MEN / 6 AÑOS

**ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS Y PROPIEDADES
FÍSICO-QUÍMICAS DE DERIVADOS DE N-BENCIL-1-(2-FURANIL)
METANAMINA**

Jeisson David Corredor Montaña

UNIVERSIDAD PEDAGÓGICA Y TECNOLÓGICA DE COLOMBIA-UPTC
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE POSGRADOS
MAESTRÍA EN QUÍMICA
Tunja, 2018



Uptc[®]
Universidad Pedagógica y
Tecnológica de Colombia

ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
DE ALTA CALIDAD
M U L T I C A M P U S
RESOLUCIÓN 3910 DE 2015 MEN / 6 AÑOS

**ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS Y PROPIEDADES
FÍSICO-QUÍMICAS DE DERIVADOS DE N-BENCIL-1-(2-FURANIL)
METANAMINA**

Trabajo de Investigación como requisito parcial
para optar al título de **Magister en Química**

Jeisson David Corredor Montaña

Ph.D. Jovanny Arlés Gómez Castaño

Tunja, 2018

ACTA

UNIVERSIDAD PEDAGÓGICA Y TECNOLÓGICA DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE POSGRADOS

MAESTRÍA EN QUÍMICA

COMITÉ DE CURRÍCULO

El día 09 de Noviembre de 2018, el (la) señor (a) JEISSON DAVID CORREDOR MONTAÑA realizó la sustentación pública de su trabajo de grado titulado ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA SÍNTESIS Y PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE DERIVADOS DE N-BENCIL-1-(2-FURANIL)METANAMINA. Los jurados designados según el Artículo 36 del Acuerdo 052 de 2012, acordaron asignar una nota final del trabajo de grado igual a _____, correspondiente a la escala cualitativa de _____ (Artículo 40 del Acuerdo 052 de 2012).

Para constancia de lo anterior, firman:

GABRIEL PATARROYO
Decano de la Facultad de Ciencias

SEGUNDO MARTINEZ
Director Escuela de Posgrados

GLORIA ASTRID PRIETO
Coordinador Programa de Maestría
Química

JOVANNY ARLÉS GÓMEZ
Director Académico del Trabajo de
Grado

JAIME ANTONIO PORTILLA
Jurado 1

DIANA KARINA BECERRA
Jurado 2

JEISSON DAVID CORREDOR
Autor

*A Dios, por su amor infinito y su misericordia,
A mi madre, quien es el motor de mi vida y a quien le debo todo lo que soy.
A aquellos que desde el cielo siguen impulsando mis sueños.*

El camino se hace destino
en los más extraños recovecos del andar.

-Jedaco-

AGRADECIMIENTOS

A Dios por regalarme la oportunidad de culminar esta historia, y de seguir escribiendo otras tantas.

A mi madre por todo su amor y su sacrificio.

A mi gran amiga Diana por su apoyo incondicional y su amistad sincera.

A mi amigo Fercho por su grata compañía

A mis estimados Adri, Paola, Aleja, Julián, Kato, Willi, Diana Nossa, Jazmith y Miguel.

A mis maestros Arlés Gómez, Angélica García, Carolina Pazos y Daniel Gallego.

A los profesores Gustavo Romanelli, Álix Loaiza, John Díaz y Carlos Bejarano.

A todos aquellos que de una u otra forma hicieron parte de la realización de este proyecto.

Ustedes hacen parte importante de esta historia,

¡Muchas gracias!

RESUMEN

Se desarrolló el estudio teórico-experimental del sistema de reacción y los productos de cicloadición DA de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**), y *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetilen)acetamida (**1b**); empleando como dienófilo anhídrido maléico (**AnM**). La síntesis se llevó a cabo modificando las metodologías experimentales en el marco de la química verde. La caracterización espectroscópica de todas las moléculas se realizó mediante espectroscopia de RMN mono y bidimensional, FTIR, FTRaman, Espectrometría de masas y cálculos computacionales vibracionales al nivel B3LYP/6-31G+(d). El aducto de cicloadición de la amina **1a** se obtuvo como una mezcla racémica del isómero *exo* con estructura cristalina monoclinica. Las moléculas se acomodan formando dímeros centrosimétricos enlazados por puentes de hidrógeno. El estudio computacional preeliminar al nivel B3LYP/6-31G+(d) de estructuras de transición propuestas para éste sistema, permitió identificar algunos factores que pueden determinar el mecanismo de reacción. Las dos rutas evaluadas presentan factores que pueden conducir a la selectividad *exo* del aducto. Las evidencias experimentales de RMN y FTIR requieren análisis complementarios para dar claridad respecto al intermediario detectado. La amida **1b** obtenida por acetilación de la amina **1a**, se obtuvo como una mezcla de isómeros *E-Z* y confórmeros que presenta diferenciación de ambientes en RMN. Su cicloadición DA produjo el isómero *Z-exo* del aducto, que presenta cicloreversibilidad en solución a temperatura ambiente, regenerando la mezcla isomérica *E-Z*. También, se reportó la síntesis de las sales orgánicas maleato y acetato de la amina **1a**.

ABSTRACT

Theoretical and experimental study of the reaction system and DA cycloaddition products of *N*-benzyl-1-(furan-2-yl)methanamine (**1a**), and *N*-benzyl-*N*-(furan-2-ylmethyl)acetamide (**1b**) was developed using maleic anhydride (**AnM**) as dienophile. Organic synthesis was carried out by adjusting the experimental methodologies within the framework of green chemistry. Spectroscopic characterization of all the molecules was completed through one and two-dimensional NMR, FTIR, FTRaman, Mass Spectrometry and computational vibrational calculations at the B3LYP/6-31G+(d) level. Cycloaddition adduct of amine **1a** was obtained as a racemic mixture of *exo* isomer with monoclinic crystalline structure. The molecules are arranged forming central-symmetric dimers linked by hydrogen bonds. Preliminary computational study at the level B3LYP/6-31G+(d) of transition structures proposed for this system, allowed to identify some factors that can determine the mechanism of reaction. The two evaluated routes present factors can lead *exo* selectivity of the adduct. Experimental evidence of NMR and FTIR require complementary analyzes to give clarity regarding the intermediary detected. Amide **1b** obtained by acetylation of amine **1a**, was obtained as a mixture of *E-Z* isomers and conformers that presents differentiation of shields in NMR. Its cycloaddition produced the *Z-exo* isomer of the adduct, which presents cycloreversibility in solution at room temperature, regenerating the *E-Z* isomeric mixture. Also, the synthesis of the organic salts maleate and acetate of amine **1a** was reported.

INDICE DE CONTENIDO

	Pag.
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Reacciones de cicloadición Diels Alder	4
1.2 Estrategias de síntesis enfocadas en química verde	11
1.2.1 <i>Aminación reductiva</i>	12
1.2.2 <i>Acilación</i>	13
1.2.3 <i>Cicloadición Diels Alder: on water</i>	14
1.3 Estudio Computacional de Reacciones Orgánicas	16
2. SECCIÓN EXPERIMENTAL	19
2.1 Síntesis Orgánica	19
2.2 Caracterización fisicoquímica y espectroscópica	20
2.3 Procedimientos sintéticos y caracterización de productos	21
2.3.1 <i>Aminación reductiva indirecta: Preparación de N-bencil-1-(2-furanil)metanamina (1a)</i>	21
2.3.2 <i>Cicloadición Diels Alder: N-bencil-1-(2-furanil)metanamina (1a) con anhídrido maléico (AnM)</i>	22
2.3.2.1 <i>Síntesis de Monomaleato de mono(N-bencil-1-(2-furanil)metanaminio) (M1a)</i>	23
2.3.3 <i>Transformación de la función amino por acetilación: Síntesis de N-bencil-N-(2-furanilmetil)acetamida (1b)</i>	23
2.3.4 <i>Cicloadición Diels Alder: N-bencil-N-(2-furanilmetil)acetamida (1b) con anhídrido maléico (AnM).</i>	24
2.4 Química computacional	25
3. SÍNTESIS ORGÁNICA DE DERIVADOS DE N-BENCIL-1-(2-FURANIL)METANAMINA Y QUÍMICA VERDE	26
3.1 Aminación reductiva indirecta: Preparación de N-bencil-1-(2-furanil)metanamina (1a)	27
3.2 Cicloadición Diels Alder: N-bencil-1-(2-furanil)metanamina (1a)	30

con anhídrido maléico	
3.2.1 Síntesis de Maleato de <i>N</i> -bencil-1-(2-furanil)metanamina (M1a)	34
3.3 Transformación de la función amino por acilación: Síntesis de <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(2-furanilmetil)acetamida (1b)	35
3.4 Cicloadición Diels Alder: <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(2-furanilmetil)acetamida (1b) con anhídrido maléico	39
4. CARACTERIZACIÓN TEORICO-EXPERIMENTAL DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE <i>N</i> -BENCIL-1-(2-FURANIL)METANAMINA	42
4.1 <i>N</i> -(2-furanilmetilen)-1-fenilmetanamina (1)	42
4.2 <i>N</i> -bencil-1-(2-furanil)metanamina (1a)	43
4.3 Ácido 2-bencil-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisindol-7-carboxílico (2a)	47
4.4 Monomaleato de mono(<i>N</i> -bencil-1-(2-furanil)metanaminio) (M1a)	57
4.5 <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(2-furanilmetil)acetamida (1b)	61
4.6 <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -((1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-epoxiisobenzo-4-furanil)metil)acetamida (2b)	66
4.7 Acetato de <i>N</i> -bencil-1-(2-furanil)metanaminio (A1a)	71
5. ESTUDIO PRELIMINAR TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN DIELS ALDER DE LA AMINA (1a) CON (AnM).	74
5.1 Análisis espectroscópico	75
5.2 Hipótesis basadas en la estructura del aducto (2a)	81
5.3 Perfil de energía potencial de las rutas de reacción 1 y 2	83
6. CONCLUSIONES	90

7. REFERENCIAS	93
Nuevas perspectivas de la investigación	100
ANEXOS	101

INDICE DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Reacción elemental de cicloadición Diels Alder.	1
Figura 2. Estructuras de epoxiisindol (izquierda), isoindolinona (centro) y fragmento isindol (derecha).	1
Figura 3. <i>a)</i> Cicloadición DA intramolecular de amina 1a con AnM , a través de la especie IAAC para dar el aducto 2a . <i>b)</i> Cicloadición DA de la amida 1b . El aducto 2b no es obtenido en las condiciones reportadas.	2
Figura 4. Mecanismo general de cicloadición Diels Alder, propuesto por Woodward y Hoffman.	5
Figura 5. Generalización de los posibles mecanismos de reacción de cicloadición DA.	6
Figura 6. Representación de las orientaciones adoptadas en las configuraciones <i>endo</i> (izquierda) y <i>exo</i> (derecha).	6
Figura 7. Explicación de la selectividad <i>endo-exo</i> en el sistema ciclopentadieno-anhídrido maléico, mediante TOM.	7
Figura 8. Retrosíntesis del fragmento isoindolinona.	9
Figura 9. Ejemplos de derivados de isoindolinonas empleados en tratamientos clínicos.	9
Figura 10. Síntesis de isoindolinonas mediada por el reactivo Hantzsch.	10
Figura 11. Derivados de isoindolinona estudiados por De Cesco <i>et. al.</i>	11
Figura 12. Escala cualitativa y semicuantitativa para la evaluación del acercamiento verde.	12
Figura 13 <i>a)</i> Aminación reductiva directa. <i>b)</i> Aminación reductiva indirecta.	13
Figura 14. <i>a)</i> Acilación de aminas y <i>b)</i> alcoholes.	14
Figura 15. Ejemplo de síntesis de ftalimidas en agua.	15
Figura 16. Superficie de energía potencial SEP.	17
Figura 17. Estructuras de transición del entrecruzamiento por cicloadición DA entre furano y metilfurano con maleimida. Fuente: Smith <i>et. al.</i>	18
Figura 18. Estructuras de transición intramolecular modeladas en el estudio de Claeys <i>et. al.</i> Fuente: Claeys <i>et al.</i>	18
Figura 19. Modelo del diagrama de evaluación del acercamiento verde para cada etapa del procedimiento.	20
Figura 20. Síntesis total de los aductos de cicloadición Diels Alder. En rojo, condiciones tradicionales de síntesis; en verde, condiciones	26

propuestas en el marco de la química verde.	
Figura 21. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 1 para la síntesis de la amina 1a .	28
Figura 22. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 2 para la síntesis de la amina 1a .	29
Figura 23. Resultado del análisis TGA-DSC del sistema de reacción amina 1a con AnM .	31
Figura 24. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 1 para la síntesis del aducto 2a .	32
Figura 25. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 2 para la síntesis del aducto 2a .	33
Figura 26. Hidrólisis del anhídrido maléico. La reacción es de primer orden ($k_{25^\circ}=26.6*10^{-4} \text{ s}^{-1}$)	35
Figura 27. Reacción Ácido-Base de la amina 1a con AcM .	35
Figura 28. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 1 para la síntesis de la amida 1b .	36
Figura 29. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 2 para la síntesis de la amida 1b .	38
Figura 30. Resultado del análisis TGA-DSC del sistema de reacción amida 1b con AnM .	39
Figura 31. Evaluación del acercamiento verde de la metodología de síntesis del aducto 2b .	41
Figura 32. Moléculas sintetizadas y caracterizadas en el presente estudio.	42
Figura 33. Comparativo de espectros FTIR de la imina 1 (arriba azul), furfuraldehído (centro), bencilamina (abajo).	43
Figura 34. Estructura teórica de la amina 1a optimizada con el método B3LYP/6-31G+(d).	44
Figura 35. Correlación gráfica entre los espectros IR y Raman, tanto experimentales como teóricos, de la amina 1a .	44
Figura 36. Espectro de masas de la amina 1a .	45
Figura 37. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) para la amina 1a .	46
Figura 38. Espectro RMN ^1H de la amina 1a .	46
Figura 39. Espectro RMN ^{13}C de la amina 1a .	47
Figura 40. Estructura cristalina del aducto 2a . a) celda con formula molecular en el plano (0-1-0), b) celda con formula molecular, c) celda unitaria, d) dímero orientación 1 en el plano (001), e) dímero orientación 2 en el plano (001).	49
Figura 41. Fragmento cristalino con los puentes de hidrógeno. En verde los enlaces moderados y en amarillo los enlaces débiles.	50

Figura 42. Estereoisómeros del producto 2a . a) <i>S</i> ó <i>L</i> y b) <i>R</i> ó <i>D</i> , respecto al carbono asimétrico analizado	51
Figura 43. Estereoisómero experimental <i>S</i> , del aducto 2a .	52
Figura 44. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) para el aducto 2a .	54
Figura 45. Espectro RMN ^1H del aducto 2a .	55
Figura 46. Espectro RMN ^{13}C del aducto 2a .	56
Figura 47. Correlación gráfica entre los espectros IR y Raman, tanto experimentales como teóricos, del aducto 2a .	57
Figura 48. Correlación de espectros Infrarrojo y Raman experimentales, del compuesto M1a .	58
Figura 49. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) para el producto M1a .	59
Figura 50. Espectro RMN ^1H del producto M1a .	59
Figura 51. Espectro RMN ^{13}C del producto M1a .	60
Figura 52. Correlación de espectros IR y Raman, experimentales y teóricos de la amida 1b .	61
Figura 53. Espectro de masas de la amida 1b .	62
Figura 54. Espectro RMN ^1H de la amida 1b .	63
Figura 55. Espectro RMN ^{13}C de la amida 1b .	63
Figura 56. a) y b) en azul, primer y segundo ángulo diedro explorado simultáneamente, c) relieve tridimensional, y d) contorno bidimensional de la SEP obtenida. En la SEP se señala la localización de los cinco mínimos de energía encontrados enumerados en orden creciente de energía.	64
Figura 57. Energía libre de Gibbs relativa, distribución poblacional y estructura de los conformeros 1-5.	65
Figura 58. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) de la amida 1b .	66
Figura 59. Espectro FTIR experimental del aducto 2b .	67
Figura 60. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) del aducto 2b .	68
Figura 61. Espectro RMN ^1H del aducto 2b .	69
Figura 62. Espectro RMN ^{13}C del aducto 2b .	69
Figura 63. a) Retro-Diels Alder del aducto 2b , monitoreado por RMN ^1H .	70
Figura 63. b) Retro-Diels Alder del aducto 2b , monitoreado por RMN ^1H .	71
Figura 64. Espectro FTIR experimental de la sal A1a .	71
Figura 65. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) del producto A1a .	72
Figura 66. Espectro RMN ^1H del producto A1a .	73
Figura 67. Espectro RMN ^{13}C del producto A1a .	73
Figura 68. Cambios estructurales que conducen a la formación del aducto 2a . Se marcan en verde los enlaces que participan en la	74

cicloadición DA y en rojo los átomos y enlaces que intervienen en la acilación.	
Figura 69. Comparativo de los espectros infrarrojo del AnM (arriba azul celeste), amina 1a (centro arriba azul), aducto 2a (centro abajo azul) y la mezcla de reacción (abajo negro).	76
Figura 70. Comparativo de los espectros infrarrojo de AAMB (arriba azul celeste), AAMF (centro arriba azul), mezcla de reacción (centro abajo negro) y aducto 2b (abajo azul).	77
Figura 71. Comparativo RMN ^1H , AAMF (CD_2Cl_2 , arriba azul claro), AAMB (CD_3COD , centro azul fuerte), amina 1a (CDCl_3 , centro verde), aducto 2a (CDCl_3 , centro gris), aducto 2b (CDCl_3 , centro negro), mezcla de reacción (CDCl_3 , abajo rojo).	79
Figura 72. Espectro HMQC de la mezcla de reacción.	80
Figura 73. Espectro RMN ^{13}C APT de la mezcla de reacción.	80
Figura 74. Ruta de reacción propuesta 1.	82
Figura 75. Obtención hipotética del aducto 2a <i>endo</i> .	82
Figura 76. Ruta de reacción propuesta 2.	83
Figura 77. Estructura propuesta para el intermediario tetraédrico de la acilación en la ruta de reacción 1	84
Figura 78. Ruta de reacción modelada 1.	84
Figura 79. Ruta de reacción modelada 2.	84
Figura 80. Perfil de energía potencial las rutas de reacción 1 (hacia la derecha), y 2 (hacia la izquierda) entre amina 1a y AnM , calculado a nivel B3LYP/6-31G+(d). Las energías son relativas a los reactivos e incluyen la corrección vibracional ZPE.	86
Figura 81. Estructuras de transición de cicloadición DA ruta 1: a) IAAC-endo , b) IAAC-exo .	87
Figura 82. Estructuras de transición de cicloadición DA de la ruta 2: a) ET-endo , b) ET-exo .	88
Figura 83. Aducto <i>exo</i> de la ruta 2	88
Figura 84. Estructuras de transición de la acilación: a) ET Ac (Ruta 1) y b) ET AcI (Ruta 2).	89

INDICE DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Metodologías de síntesis de la amina 1a .	30
Tabla 2. Metodologías de síntesis del aducto 2a .	34
Tabla 3. Metodologías de síntesis de la amida 1b .	39
Tabla 4. Resumen de los parámetros cristalinos y el refinamiento estructural de 2a .	48
Tabla 5. Enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina de 2a . D (donor), H (hidrógeno), A (Aceptor)	50
Tabla 6. Comparativo estructural de los isómeros R y S medidos experimentalmente, con la estructura modelada a nivel B3LYP/6-31G+(d). La longitud de enlace está dada en Angstroms y los ángulos en grados. Se resaltan en negrilla los parámetros estructurales que difieren entre las estructuras experimentales y con la estructura teórica.	52

1. INTRODUCCIÓN

La cicloadición Diels Alder (Cicloadición DA) constituye uno de los procesos sintéticos más empleados para la obtención de sistemas anulares denominados *aductos* (ver Figura 1) [1]. Se trata de un proceso de adición 4+2,¹ que por mucho tiempo se pensó exclusivamente concertado y sincrónico. En éste, la interacción de electrones del dieno conjugado con la insaturación del dienófilo, conduce a la ruptura de los enlaces pi (π), formando enlaces sigma (σ) entre las especies participantes y el subsecuente re-arreglo del resto de la estructura. De esta manera se puede lograr construir estructuras cíclicas complejas, similares a las de muchos productos naturales [2, 3].

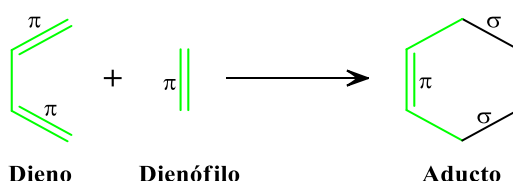


Figura 1. Reacción elemental de cicloadición Diels Alder.

La cicloadición DA de *N*-alquil o aril furfurilaminas con anhídrido maléico y sus derivados, conduce a la formación de estructuras tipo epoxiisoindol [4–7]. Estas estructuras poseen varios grupos funcionales y pueden convertirse fácilmente en isoindolinonas, por la eliminación del oxígeno puente y la subsecuente aromatización del anillo. Esta estructura es un análogo estructural derivado del isoindol (ver Figura 2) [8, 9]. El fragmento isoindol se considera una *estructura privilegiada*, dado que numerosos productos naturales y sintéticos que lo contienen, han revelado marcados efectos *in vitro* como antibióticos, antitumorales, antimaláricos, antihipertensivos, analgésicos, anticonvulsionantes; e importantes acciones terapéuticas sobre el sistema nervioso central, entre otros [10–15].

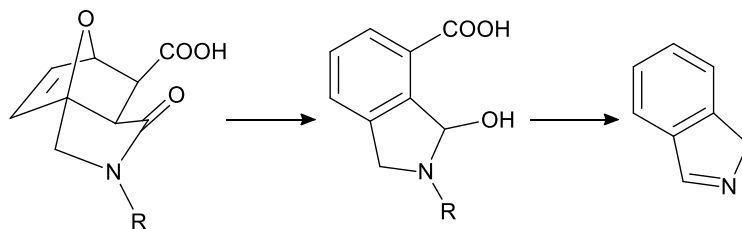


Figura 2. Estructuras de epoxiisoindol (izquierda), isoindolinona (centro) y fragmento isoindol (derecha).

¹ Hace referencia a la participación de 4 electrones pi de una molécula y dos de la segunda molécula en un proceso de adición.

La potencial aplicabilidad biológica de este tipo de estructuras precisa la ampliación de bibliotecas moleculares y sus metodologías de preparación, para lograr obtener sustancias que puedan emplearse como candidatos en procesos de *screening molecular*² y/o como precursores durante la síntesis de nuevas especies [14–18].

La síntesis del epoxiisoidol ácido 2-bencil-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisoidol-7-carboxílico **2a**, puede realizarse mediante cicloadición DA de la *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina **1a** con anhídrido maléico **AnM** (Figura 3). Las condiciones de reacción reportadas para este sistema incluyen grandes cantidades de disolventes aromáticos, y largos periodos de reacción a temperatura ambiente [8, 9]. Resulta conveniente resaltar aquí, que las metodologías experimentales tradicionales implementadas en procedimientos de cicloadición DA, tales como la utilizada en la síntesis del aducto **2a**, se catalogan como procesos de impacto ambiental negativo, dado el empleo de disolventes de elevada toxicidad. En contraposición, la nueva revolución de la química hacia la química verde sugiere el replanteamiento de los procedimientos sintéticos, según lo establecido por los *Doce Principios de la Química Verde*. Con este fin, se deben intentar modificaciones en la marcha experimental, que conduzcan a maximizar la economía atómica, desarrollar metodologías de toxicidad reducida, disminuir el uso de sustancias auxiliares y mejorar la eficiencia energética de los procesos, entre otros [19, 20].

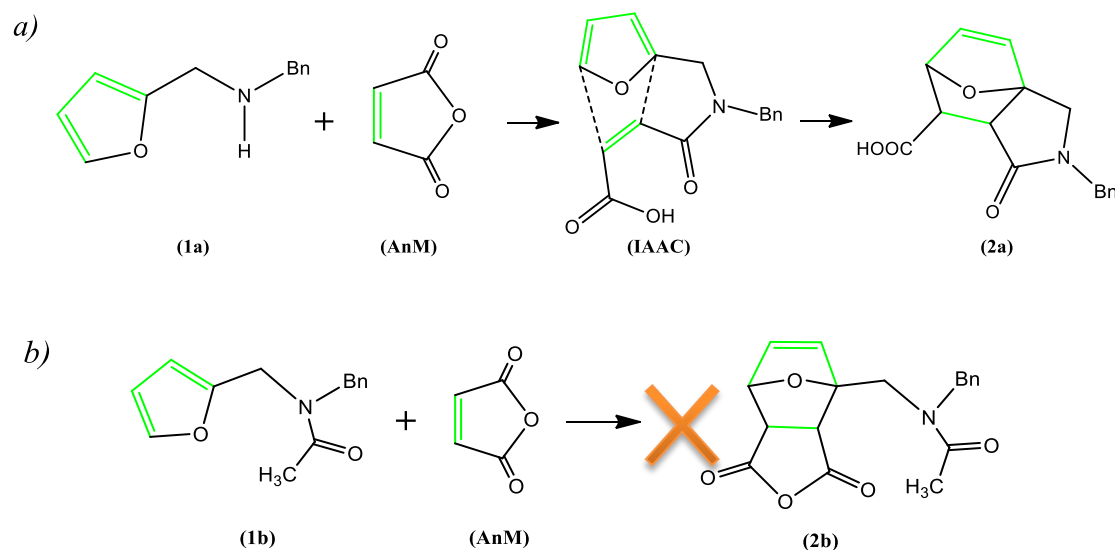


Figura 3. a) Cicloadición DA intramolecular de amina **1a** con **AnM**, a través de la especie **IAAC** para dar el aducto **2a**. b) Cicloadición DA de la amida **1b**. El aducto **2b** no es obtenido en las condiciones reportadas.

² El término *screening* (cribado) hace referencia al ensayo de un gran número de compuestos de origen sintético o natural, en un test biológico *in vitro* sobre una diana de potencial utilidad terapéutica [14, 17].

Dada la inesperada formación del anillo de cinco miembros por ciclación entre la función amina y la apertura del **AnM**, se ha propuesto un mecanismo de reacción basado en observaciones experimentales. El mecanismo sugiere la formación de un producto intermediario en el que se enlaza el **AnM** a la amina **1a**, formándose así la amida del ácido carboxílico (**IAAC**), en la cual ocurre la cicloadición intramolecular de forma selectiva, generando como resultado el isómero *exo* del producto **2a** (ver Figura 3a). Dicha ruta ha sido soportada en el hecho que la amida **1b**, obtenida por acetilación de la amina **1a**, no genera el aducto Diels Alder **2b**, aún en condiciones extremas de reflujo en Xileno a 144°C (ver Figura 3b) [4, 6–8].

No obstante, la cicloadición DA debería conllevar a la obtención del aducto **2b**, dado que en la reacción –en teoría– solo intervendrían el doble enlace del dienófilo y el dieno conjugado. En este caso, se esperaría que los efectos mesomérico y estérico del grupo acilo añadido, no influyeran significativamente en la reactividad del anillo de furano. De este modo se hace necesario realizar un estudio adecuado, para establecer el mecanismo correcto por el cual se lleva a cabo dicha reacción.

Los cálculos computacionales mecano-cuánticos han demostrado ser una estrategia ideal en el estudio de sistemas químicos, dado que suministran información cuantitativa fundamental sobre la estructura molecular y electrónica de las especies participantes. De esta forma es posible predecir propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas que pueden correlacionarse de forma coherente y directa con las mediciones experimentales [21]. En particular, el modelamiento mecano-cuántico de mecanismos de reacción permite sobrellevar las limitaciones experimentales que presenta el estudio de estados de transición. En muchos casos, se logran superar estos limitantes mediante la correlación teórico-experimental, obteniéndose información muy detallada de las reacciones, que a su vez contribuye al entendimiento del proceso experimental. Adicionalmente, se logra establecer cuáles son los factores que controlan la reacción, lo que permite proponer estrategias para favorecer los productos. De esta forma, el modelamiento computacional se consolida como una herramienta de predicción mecano-cuántica, aplicable a sistemas químicos similares [22, 23].

En la presente investigación se desarrolló el estudio teórico-experimental del sistema de reacción y los productos de cicloadición DA de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**), y *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida (**1b**); empleando como dienófilo anhídrido maléico (**AnM**). En la síntesis orgánica se realizó la preparación de la amina **1a**, mediante *aminación reductiva indirecta*, su derivatización en la amida **1b**, mediante *acilación*, y la *cicloadición DA* de los dos productos con **AnM**. Estos procedimientos se llevaron a cabo modificando las condiciones de reacción según lo planteado por los principios de química

verde, y se evaluó su acercamiento verde. Las estructuras de los productos de reacción se establecieron por técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Asimismo, se realizó un estudio teórico-computacional del sistema de cicloadición DA entre amina **1a** y **AnM**, empleando métodos mecano-cuánticos *ab-initio* y *Teoría del Funcional de Densidad (DFT)*, para modelar las moléculas participantes y los posibles estados de transición. A partir de la información teórico-experimental se verificó una serie de factores que pueden ser determinantes en el mecanismo de reacción.

1.1 Reacciones de cicloadición Diels Alder

La reacción clásica Diels Alder ocurre entre dos moléculas, una de ellas presenta dos dobles enlaces conjugados en conformación *S-cis* llamada *dieno*, y la segunda tiene al menos un doble enlace, y es llamada *dienófilo*. Los dos enlaces pi conjugados del dieno y el enlace pi del dienófilo se pierden para formar dos nuevos enlaces sencillos con el doble enlace del dienófilo, y un nuevo enlace pi, generando un anillo de seis átomos (ver Figura 1) en un proceso favorecido entálpicamente [3, 24, 25].

En términos de la Teoría del Orbital Molecular (TOM), Woodward y Hoffman describieron el mecanismo de la reacción como un proceso concertado, en el cual los movimientos electrónicos que dan lugar a la formación y ruptura de enlaces, transcurren más o menos al mismo tiempo, aunque no necesariamente con igual extensión. Se genera entonces una especie activada cíclica, de tipo aromático y estable debido al traslape constructivo de los seis orbitales p (Figura 4). Este acomodamiento de los reactivos le confiere a la reacción gran regio y estereoselectividad respecto a los sustituyentes presentes en las especies participantes.

El análisis de orbitales moleculares frontera de los reactantes, permite distinguir que en una reacción de demanda electrónica normal, el dieno debe ser rico en densidad electrónica mientras el dienófilo debe ser deficiente. De esta forma, la reacción se facilita por la presencia de sustituyentes dadores de electrones en dieno, y de grupos atrayentes de electrones en el dienófilo, en el cual la deficiencia electrónica incrementa su reactividad, por lo que la reacción transcurre a mayor velocidad [2, 25].

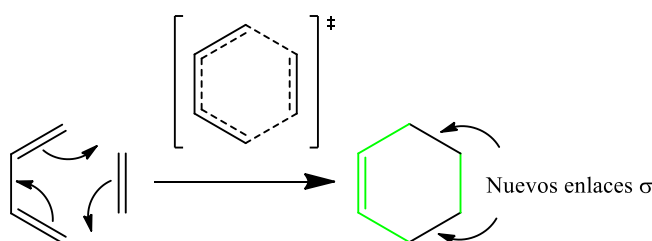


Figura 4. Mecanismo general de cicloadición Diels Alder, propuesto por Woodward y Hoffman.

Recientemente, el desarrollo de la química computacional ha permitido tener un mejor acercamiento al mecanismo de reacción DA, lográndose esclarecer las proposiciones que se le habían atribuido tales como su calidad de reacción pericíclica, la sincronicidad del mecanismo y la naturaleza electrónica del estado de transición. En general se puede decir que la reacción de cicloadición Diels Alder no siempre es un proceso pericíclico o concertado y su estado de transición no es de tipo aromático pero puede llegar a ser radicalario [26–30]. Estos aspectos han dado como resultado diferentes tipos de mecanismos, los cuales se pueden resumir en dos premisas:

- Mecanismo sincrónico y simétrico (concertado), en el cual los nuevos enlaces se forman simultáneamente y con la misma longitud.³
- Mecanismo asincrónico, asimétrico y no concertado. Los estados de transición en muchos casos se comportan como diradicalarios y la formación de los nuevos enlaces se da en distintas etapas diferenciables.

Los mecanismos de reacción observados experimentalmente pueden estar compuestos por los dos extremos, lo que hace que cada sistema sea muy particular. En la Figura 5 se hace una aproximación gráfica de las posibilidades del mecanismo.

³ Podría decirse que el único caso que cumple esta condición es la reacción entre butadieno y etileno, el cual no se ha logrado estudiar experimentalmente debido a su energía de activación desfavorable (27,5 kcal/mol) [29].

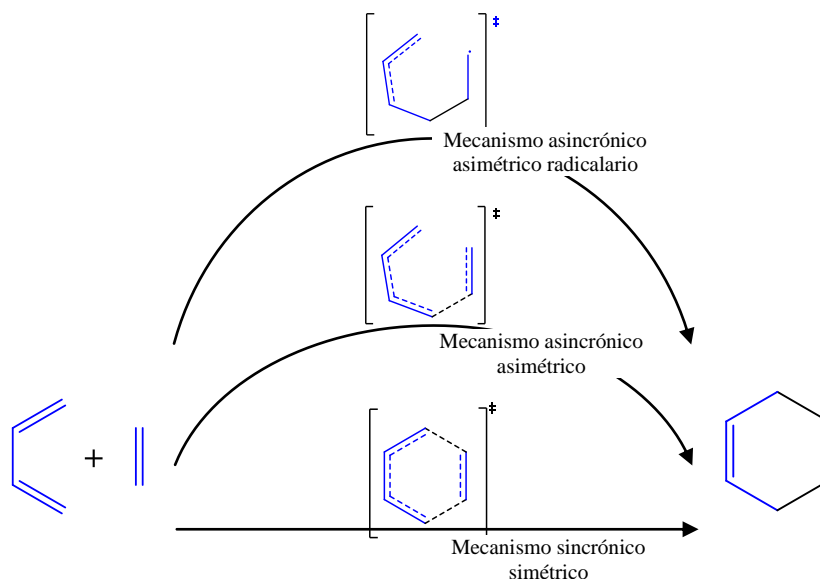


Figura 5. Generalización de los posibles mecanismos de reacción de cicloadición DA.

Un aspecto estereoquímico característico de esta reacción es la existencia de dos formas alternativas para la adición, denominadas *endo* y *exo*, las cuales se reflejan en los productos en forma de diastereoisómeros [2, 3, 25], tal y como se observa en la Figura 6. La selectividad de la reacción respecto al producto obedece a impedimentos estéricos entre grupos funcionales e interacciones de orbitales secundarios. Esto resulta en que uno de los isómeros es favorecido cinéticamente (*endo*), mientras el otro obedecerá a estabilidad termodinámica (*exo*). En todos los casos se encuentra que el favorecimiento cinético prevalece, observándose primero o en mayor proporción el aducto *endo*, por lo cual se formuló la denominada regla “*endo-Alder*”. Esta norma dice que los reactivos en el estado de transición tienden a orientarse de tal forma que los sustituyentes del dienófilo se encuentren en el mismo lado que las insaturaciones del dieno.

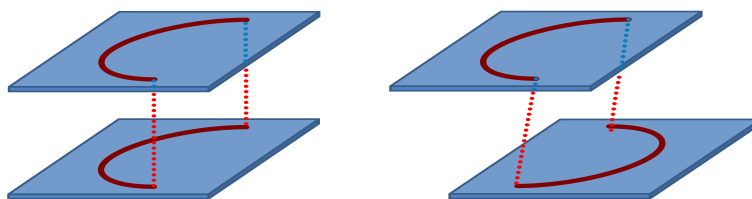


Figura 6. Representación de las orientaciones adoptadas en las configuraciones *endo* (izquierda) y *exo* (derecha).

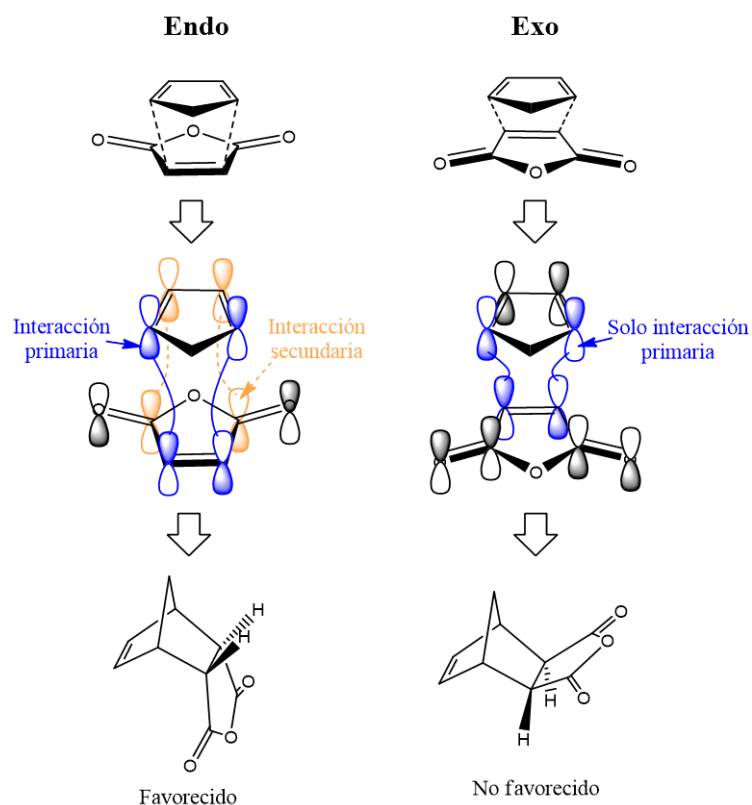


Figura 7. Explicación de la selectividad *endo-exo* en el sistema ciclopentadieno-anhídrido maléico, mediante TOM.

Como ejemplo, durante la cicloadición de ciclopentadieno con anhídrido maléico (Figura 7), se produce más rápido el producto *endo*, debido a las interacciones secundarias que estabilizan el estado de transición, aunque por razones estéricas el producto *exo* es térmicamente más estable. Sólo por calentamiento a 200 °C el isómero *endo* es transformado en el isómero *exo* [24]. En el caso específico de la cicloadición de anillos furano con anhídrido y ácido maléico, Diels y Alder observaron que tras agitación prolongada de una solución acuosa caliente de ácido maléico, el furano se disolvía dando el aducto correspondiente al cual le asignaron la configuración *endo*. Esta característica estructural se asignó teniendo en cuenta los resultados experimentales de transformaciones químicas del producto, cuyo comportamiento fue similar al de los aductos obtenidos en éter y mediante cicloadición del ciclopentadieno. Infortunadamente, el aducto no pudo ser aislado [31, 32].

Por más de 40 años, después de la primera detección del aducto, existió controversia en la asignación de su configuración y se propuso que éste tenía configuración *exo* y que el isómero *endo* no era formado. Sin embargo, esta configuración iba en contra de lo

establecido en cuanto a la favorabilidad cinética del aducto *endo*. En 1977, Martin Lee y William Herndon realizaron un estudio cinético por RMN ^1H *in situ*, demostrando la formación del aducto *endo* y su rápida descomposición para formar el aducto *exo*, que también se descomponía con el paso del tiempo [33]. Esta característica de reversibilidad obedece a la estabilidad del anillo furano y su componente de aromaticidad, y ha sido determinante en la obtención de los aductos, e incluso ha permitido el desarrollo de sistemas inteligentes del tipo click-unclick [32, 34–37].

En cuanto a la síntesis orgánica, la reacción de cicloadición DA ha permitido el desarrollo y fortalecimiento de la síntesis total, mejor que ningún otro proceso sintético conocido hasta el momento. Sus características la consolidan como la forma más conocida y ampliamente usada para construir moléculas complejas, incluyendo uno o más anillos de 6 miembros, con 4 o más centros estereogénicos. Los anillos pueden contener o no heteroátomos y/o diferentes grupos funcionales sustituyentes, dependiendo de las estructuras del *dieno* y *dienófilo* que intervienen en la reacción, ampliando así su campo de aplicabilidad [3, 25]. Su implementación dentro de las complejas y elegantes secuencias de reacción tándem, ha brindado singulares soluciones a la preparación de estructuras que de otra manera serían muy difíciles de obtener [2, 3]. Experimentalmente, se han estudiado sus características de regiocontrol y estereoselectividad [3, 38–41], el uso de catalizadores tipo ácido de Lewis para reforzar la regioselectividad [42, 43], el fortalecimiento de la quimioselectividad por la incorporación de catalizadores en el mecanismo de reacción [40, 44, 45], estudio de las proporciones *endo:exo* [46–48], entre otros [2, 3]. De esta manera se demuestra el impresionante potencial de la reacción, su impacto y versatilidad dentro de la síntesis orgánica y el potencial aún no explorado en su totalidad [2, 3, 25].

Un importante desarrollo a partir de la cicloadición Diels Alder ha sido dado por la utilización de *N*-alquil o aril furfurilaminas y su cicloadición con anhídridos de ácido. Como se observa en el análisis retrosintético de la Figura 8, se forman tres anillos fusionados de manera simultánea. En dichas investigaciones se lograron obtener los aductos tipo epoxi-isoindol, que luego fueron sometidos a condiciones ácidas, dando en la pérdida del oxígeno puente y conllevando a la aromatización del anillo para obtener isoindolinonas [6–9]. Estas estructuras son derivados de isoindoles, los cuales presentan actividad biológica relevante [14, 15, 49].

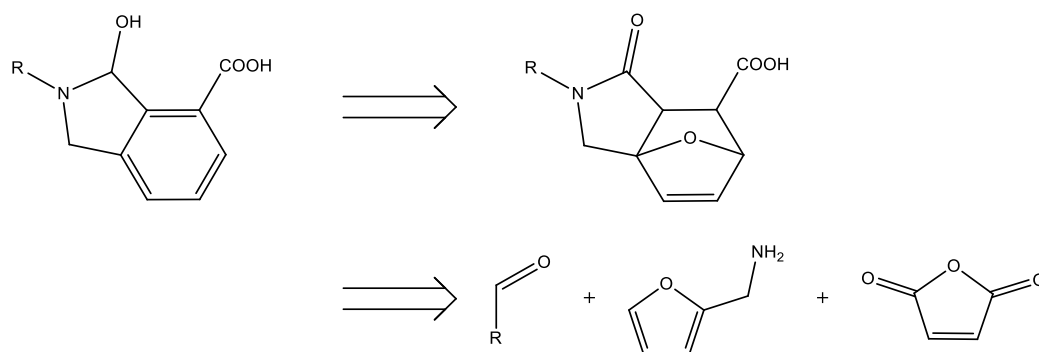


Figura 8. Retrosíntesis del fragmento isoindolinona.

Las isoindolinonas hacen parte de las estructuras heterocíclicas privilegiadas, presentes en una gran variedad de compuestos naturales y sintéticos con actividad biológica significativa. Ejemplo de ello es la lenalidomida (Figura 9), empleada en el tratamiento clínico del mieloma múltiple, y los compuestos CC3052 e indoprofeno, los cuales son antiinflamatorios no esteroideos. En el caso de CC3052, actúa como inhibidor en la producción de $\text{TNF-}\alpha$, que es una citosina que interviene en procesos inflamatorios, apoptosis celular y otras patologías de la respuesta inmune [50].

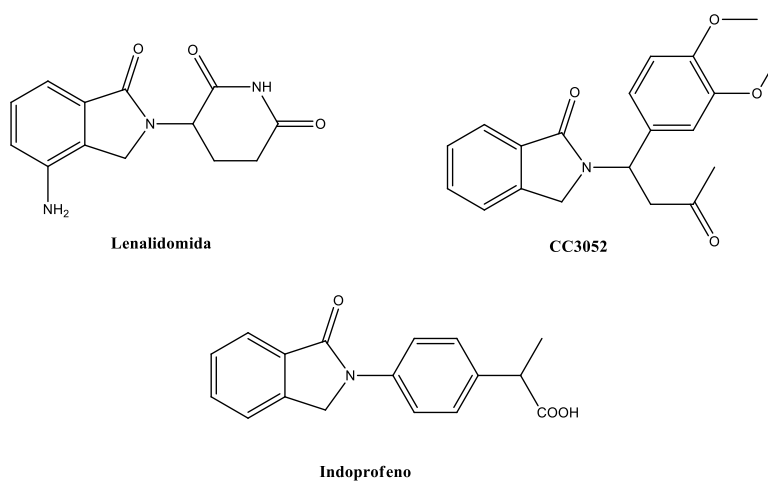


Figura 9. Ejemplos de derivados de isoindolinonas empleados en tratamientos clínicos.

La síntesis de este tipo de heterociclos se ha abordado desde diferentes estrategias experimentales. Tian *et. al.* reportan la síntesis de derivados de isoindolinonas preparadas a partir de ácidos-2-formil benzoicos y diferentes aminas, empleando como agente reductor el éster Hantzsch en una reacción en cascada (ver Figura 10). Las condiciones óptimas de reacción requieren el empleo de diclorometano y 1.2 equivalentes del reductor para generar los productos con rendimientos que oscilan entre el 80 y el 95% [51]. En una estrategia

similar, Zhou *et. al.* reportan la síntesis de sistemas similares empleando catalizadores de acetato de paladio en un sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HCOOH}$ para el proceso de hidrogenación. Los rendimientos obtenidos en una hora de reacción a 80°C son superiores al 70% [50]. Otras metodologías incluyen procesos electroquímicos y catalizadores de paladio como $\text{PdCl}(\text{PhCN})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, empleando sustratos como benzaldehídos sustituidos y aminas [10, 50, 52]. Los métodos tradicionales incluyen la síntesis de Gabriel, reactivos de Grignard, litiación, reacciones de Wittig, cicloadiciones Diels-Alder e incluso reacciones fotoquímicas [51, 53].

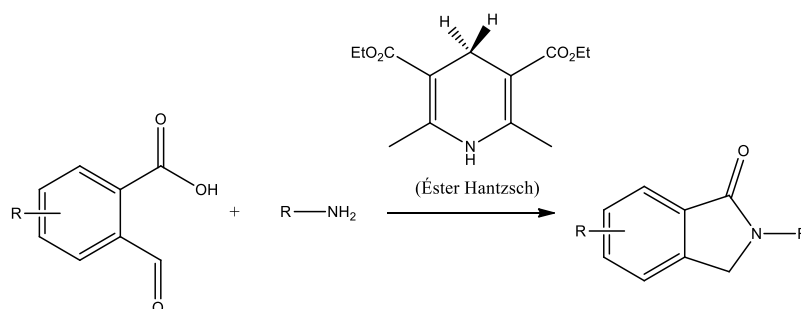


Figura 10. Síntesis de isoindolinonas mediada por el reactivo Hantzsch.

El estudio *in vitro* de isoindolinonas también es un ámbito de interés en la actualidad. El-Wakil *et. al.* reportan el docking molecular, síntesis y ensayo enzimático de 1,2,4 triazinas, sustituidas con diferentes heterociclos, entre ellos el fragmento isoindolinona [54]. El estudio realizado por De CESCO *et. al.* [13], presenta una serie de estructuras derivadas de isoindolinona (Figura 11) generadas a través de un proceso virtual de screening-docking molecular, frente a la enzima prolil oligopeptidasa (POP). Esta enzima se considera una diana terapéutica del sistema nervioso central, porque su actividad anormal se ha podido relacionar con diversas enfermedades cerebrales. En el caso de las estructuras 4 y 5, las moléculas fueron sintetizadas empleando como etapa clave la cicloadición DA en reflujo de tolueno, y la subsecuente aromatización de la estructura.

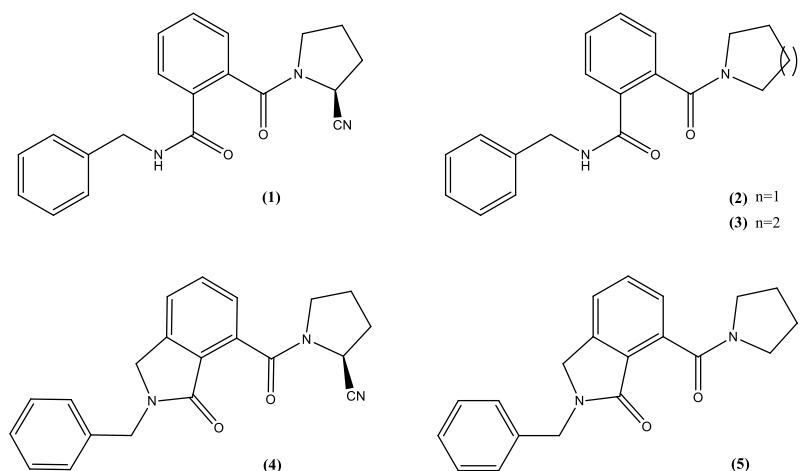


Figura 11. Derivados de isoindolinona estudiados por De Cesco *et. al.*

1.2 Estrategias de síntesis enfocadas en química verde

La Química Verde (QV) consiste en la utilización de una serie de principios encaminados a reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y aplicación de los productos químicos. A diferencia de la remediación, que consiste en el tratamiento de los flujos de residuos o la limpieza de derrames ambientales y otras liberaciones, la química verde mantiene los materiales peligrosos fuera del medio ambiente como primera y más eficiente medida. Se aplica en todo el ciclo de vida de un producto químico, incluyendo su disposición final, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación, obteniéndose beneficios como el ahorro en gastos para el tratamiento de emisiones, la economía en tiempo y recursos, entre otros [19, 55].

Los 12 principios de la Química Verde fueron propuestos por P. T. Anastas y J. C. Warner en su libro *Green Chemistry: Theory and Practice*, y han sido aceptados mundialmente [55]. Los 12 principios son:

1. Prevención de residuos
2. Economía atómica
3. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida
4. Diseño de compuestos químicos más seguros
5. Disminución del uso de sustancias auxiliares
6. Eficiencia energética
7. Utilización de materias primas renovables
8. Reducción de derivados

9. Potenciación de la catálisis
10. Diseño de productos biodegradables
11. Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real
12. Minimizar el potencial de accidentes químicos

En la actualidad distintos sectores entre los que se encuentra el farmacéutico y sintético, se esfuerzan en modificar los procesos de producción con el fin de reducir la peligrosidad y características contaminantes de los procedimientos. Entre las estrategias implementadas se destaca el diseño de reacciones con el menor número de pasos, implementación de técnicas más prácticas, uso de catalizadores, selectividad en los procesos, y reemplazo de disolventes por alcoholes de bajo peso molecular o ésteres, o por procedimientos más limpios, entre otros [19, 55].

Sin embargo, desde el surgimiento de la química verde no se ha establecido una estrategia que permita determinar el grado de cumplimiento de los doce principios. En este sentido, recientemente se propuso una metodología de evaluación que por primera vez contempla las características de un procedimiento experimental verificadas dentro del marco de la química verde. Se trata de una evaluación cualitativa mediante código de color y semicuantitativa a través del uso de una escala numérica tipo Likert [56, 57], como se muestra en la Figura 12. Los criterios de evaluación se basan en el conocimiento químico y el criterio experimental, analizados en función de los doce principios.

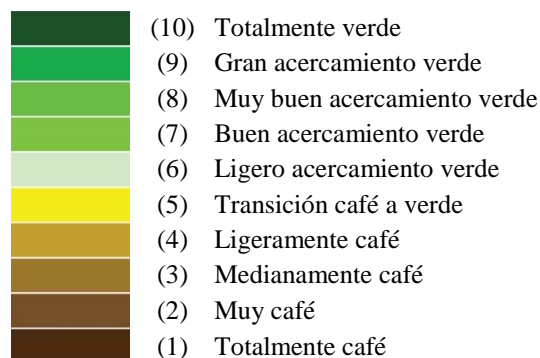


Figura 12. Escala cualitativa y semicuantitativa para la evaluación del acercamiento verde.

1.2.1 Aminación reductiva

Como se muestra en la Figura 13, la aminación reductiva directa (a) permite la conversión de grupos funcionales carbonilo a aminas en una sola etapa, por tratamiento de la mezcla de reacción con agentes reductores adecuados. Este procedimiento se realiza sin el aislamiento

de la imina o sal de iminio intermediaria. Por su parte, la reacción indirecta o por etapas (b) implica la formación de los derivados de imina, su aislamiento y la posterior reducción en etapas separadas [58–60].

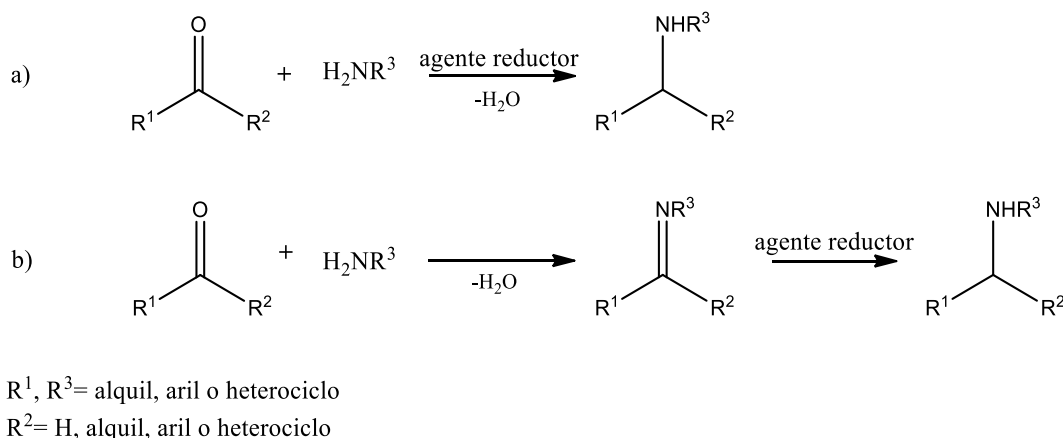


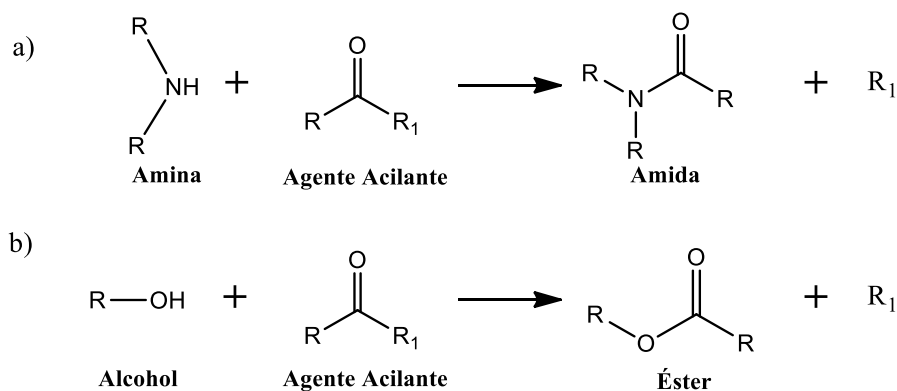
Figura 13. a) Aminación reductiva directa. b) Aminación reductiva indirecta.

En la aminación reductiva indirecta, la condensación de la amina con el compuesto carbonílico se realiza por reflujo de la mezcla de reacción, en presencia de algún disolvente azeotropante u otro que permita la remoción del agua formada. Recientemente se reportó la preparación de iminas empleando microondas y pequeñas cantidades de un agente humectante, sin utilizar disolvente [61]. Por su parte, el procedimiento de reducción se puede llevar a cabo con diferentes agentes reductores. Los investigadores Cho y Kang comprobaron la reducción quimioselectiva de aldminas y cetiminas, a la correspondiente amina funcionalizada usando borohidruro de sodio y ácido bórico como agente activante. Éste método no sólo es de interés desde el punto de vista ecológico, sino también demuestra ser un procedimiento limpio, rápido y eficiente para la reducción de derivados de imina [59, 62, 63].

1.2.2 Acilación

Se trata de un procedimiento muy empleado en procesos de síntesis orgánica, que consiste en introducir un grupo acilo sobre una función amino o alcoxi, para formar amidas y ésteres respectivamente (Figura 14). Se realiza con el fin de evitar la participación de estos grupos funcionales durante otras modificaciones estructurales de la molécula [64]. Los procedimientos reportados comprenden la acilación directa empleando el correspondiente

ácido carboxílico, derivados de ácido como anhídridos y cloruros de acilo, y la implementación de catalizadores de distinta naturaleza [65–68].



Agente acilante: Haluro de ácido, Anhídrido, Acetato, Amida, Ácido carboxílico

Figura 14. a) Acilación de aminas y **b)** alcoholes.

En el ámbito de QV se han desarrollado metodologías más limpias empleando catalizadores metálicos. En este caso se destaca el empleo de sales de ácido de metales como sodio, calcio, magnesio, manganeso, cobre y zinc [66–68]. Hosseini-Sarvari y Sharghi reportan la acilación de aminas primarias y secundarias empleando ácido fórmico y óxido de zinc como catalizador con excelentes resultados. En su investigación demostraron que el mayor rendimiento de la reacción se genera empleando los reactivos en proporción 1:3:0.5 de amina, ácido y catalizador, y calentamiento a 70°C [69]. El método permite recuperar el catalizador mediante filtración simple y su posterior reutilización sin pérdida de actividad y sin afectar el rendimiento [69–71].

1.2.3 Cicloadición Diels Alder: *on water*

Una de las alternativas que más ha llamado la atención en cuanto al cambio de disolventes en síntesis orgánica, es el desempeño extraordinario que ha tenido el agua como disolvente en ciertos tipos de reacciones. Tradicionalmente no se había prestado atención a su uso en procesos de síntesis debido a la inmiscibilidad entre fases y algunas evidencias de incompatibilidad con los reactivos, conduciendo a productos no deseados o a la misma inhibición de la reacción. Sin embargo, según se reporta en varias revisiones, los investigadores Diels, Alder, Woodward, Rideout, Breslow, entre otros autores, demostraron que las reacciones Diels Alder de compuestos no polares en presencia de agua no solo son posibles, sino que además transcurren con mayor velocidad y selectividad [72–74]. De esta manera se abrieron las puertas a muchos estudios de síntesis orgánica, que emplean agua y

soluciones acuosas como medios de reacción, obteniéndose muy buenos resultados [72, 73]. Ejemplo de ello es la síntesis en cascada reportada por Higson *et. al.*, en la cual se obtienen derivados de ftalimidas en reacciones acopladas llevadas a cabo en agua (Figura 15) [75].

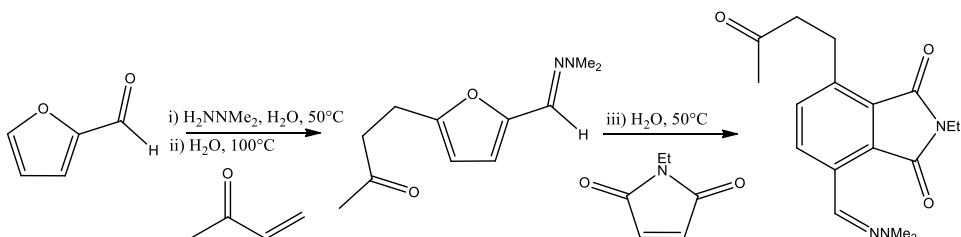


Figura 15. Ejemplo de síntesis de ftalimidas en agua.

Se ha comprobado que muchas reacciones transcurren de forma óptima en agua pura, particularmente cuando los reactivos orgánicos son insolubles en la fase acuosa [72, 76, 77]. El método “*On Water*” consiste en generar una suspensión de la fase orgánica en el agua para aumentar el área de contacto. Los reactivos están inicialmente flotando en la superficie del agua, y los productos de reacción se suelen obtener puros, aislándose fácilmente mediante separación de fases o filtración [19, 78]. Sin embargo, muchos de los trabajos cuantitativos realizados a la fecha se han desarrollado a bajas concentraciones para mantener la homogeneidad en agua, sin comprobarse la efectividad de la mezcla heterogénea a escala preparativa [32, 72, 74].

Se han encontrado tres efectos principales que influyen en la activación y aceleración de las reacciones en medio acuoso: i) las fuerzas hidrofóbicas que conllevan al contacto más efectivo debido a la agregación de las especies; ii) la alta energía de cohesión del agua, que actúa sobre los reactivos que se ubican en los espacios vacíos de su red molecular, forzando a un mayor contacto entre las moléculas orgánicas; y iii) la participación de los puentes de hidrógeno, ya sea en la solvatación de las moléculas, en la interfase de contacto, modificando la distribución electrónica de los reactivos y/o participando en los estados de transición de la reacción [19, 72, 74, 76, 77, 79, 80]. También se ha concluido que las propiedades moleculares en el límite macroscópico entre las fases acuosa y orgánica, pueden llegar a ser definitivas en la explicación del papel que desempeña el agua [19, 72, 76].

1.3 Estudio Computacional de Reacciones Orgánicas

El desarrollo de la química cuántica ha permitido entender las propiedades moleculares y electrónicas de la materia. Esta área nace a partir del modelo mecano-cuántico de la estructura atómica, en el cual el electrón y su dualidad onda-partícula pueden ser descritos por la ecuación de Schrödinger. Los valores de energía que se obtienen de esta forma son descriptores del estado del sistema, y pueden ser asociados a observables macroscópicos. Infortunadamente, la ecuación de Schrödinger está limitada por su misma naturaleza, permitiendo ser resuelta solo para sistemas muy pequeños conteniendo un solo electrón. La aplicación a sistemas de mayor tamaño requiere aproximaciones matemáticas y altos recursos computacionales para su solución. De allí nacen los métodos denominados *ab initio*, que han sido complementados con teorías y correcciones que mejoran la descripción de la energía y las estructuras moleculares [23, 81].

Los cálculos mecano-cuánticos tienen como complemento el desarrollo de los denominados ensambles de funciones de partición. Se trata de un método de distribución de probabilidad empleado por la termodinámica estadística para describir las propiedades macroscópicas de un sistema, en términos de las contribuciones de una población en estado “estacionario”. Dependiendo de la información que se quiera conocer del sistema, se emplea un *operador* específico, que es una aplicación matemática que representa la magnitud física de la cual se quiere conocer el valor [22]. Así, se ha logrado un significativo acercamiento a la predicción de propiedades observables que se pueden correlacionar con mediciones experimentales. Esta información permite el estudio de un número casi ilimitado de fenómenos químicos incluso los que experimentalmente son imposibles de observar [21, 22].

El adecuado modelamiento computacional de moléculas permite predecir sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas. Esto permite explicar desde la estructura, la interacción materia-energía, que experimentalmente se observa como un espectro y que desde siempre se interpretó por la coincidencia de señales entre cientos de especies y la verificación experimental de grupos funcionales. Por otra parte, las estrategias computacionales para el estudio de reacciones químicas, han procedido desde la determinación de las propiedades termodinámicas y termoquímicas [82]. Recientemente, los estudios se han enfocado en la reactividad de las especies, abordada desde la estructura y la densidad electrónica. De esta forma se ha podido entender la manera en que interactúan las moléculas y proveer soporte teórico a los conceptos utilizados en la experimentación, que se desarrollaron de forma intuitiva. Ejemplo de ello son la electronegatividad, la dureza atómica y la electrofilicidad. Por su parte, el estudio de estructuras de transición y con ellas del mecanismo intrínseco de las reacciones, han permitido obtener información muy valiosa acerca de las

transformaciones estructurales y establecer factores determinantes para el desarrollo de los procesos químicos [83].

Como se ha podido exponer, la estructura molecular está estrechamente relacionada con la energía. La energía del sistema como función de la conformación estructural se conoce como Superficie de Energía Potencial (SEP) (Figura 16). Cualquier modificación en la estructura molecular inicial significa un desplazamiento en la geografía de la SEP, pasando por estructuras de alta energía, puntos de silla o posiciones de energía media (que muchas veces son estructuras de transición), y valles formados por estructuras de mínima energía [23].

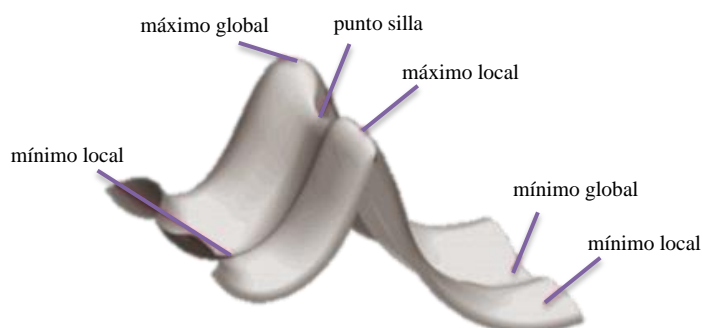


Figura 16. Superficie de energía potencial SEP. [23]

Las reacciones químicas son descritas por una coordenada de reacción, por lo que son en sí mismas una SEP, en la que los reactivos y productos corresponden a mínimos energéticos, unidos por uno o más puntos silla (estructuras de transición), y a su vez por uno o más *caminos de reacción*. La transformación estructural que ocurre en los reactivos para llegar a la estructura de transición y de allí para dar los productos, es lo que conocemos como mecanismo de reacción. De igual forma las propiedades termodinámicas de los mínimos, su diferencia y la “altura” del camino hacia el estado de transición, son los valores que nos permiten determinar las propiedades termoquímicas del sistema [82].

En cuanto a las reacciones de cicloadición Diels Alder, entender el mecanismo y las diferentes propiedades que lo definen, han sido temas de amplia discusión. Los estudios computacionales abarcan desde el modelamiento de las reacciones que “no transcurren”, hasta la determinación de estructuras de transición, pasando por el estudio del efecto de los sustituyentes y su influencia en la relación *endo:exo* [26, 28, 29, 80, 84–89]. Por ejemplo, Smith *et. al.* reportan un estudio teórico-experimental de la síntesis de hidrogeles hialurónicos, con entrecruzamientos generados por cicloadiciones DA entre maleimidias y metil-furano. Estos polímeros se implementaron en el cultivo tridimensional de células y se

estudiaron computacionalmente las estructuras de transición de los entrecruzamientos, con el fin de explicar los cambios en la velocidad de gelificación cuando se modifica el furano con un grupo metilo. En el modelamiento se verificó el efecto estabilizante del sustituyente metilo en la estructura de transición (Figura 17) [90].

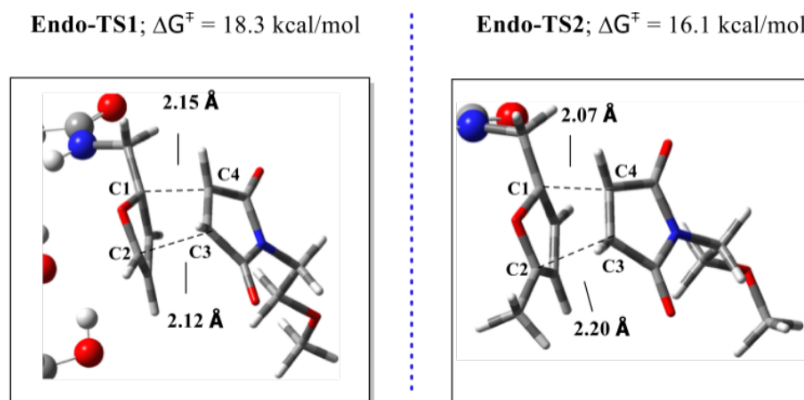


Figura 17. Estructuras de transición del entrecruzamiento por cicloadición DA entre furano y metilfurano con maleimida. Fuente: Smith *et. al.* [90].

Otro estudio teórico-experimental, es el desarrollado por Claeys *et. al.*, en el cual se reportó la síntesis de epoxiisoindoles sustituidos con metil fosfonatos. En este caso, se realizó el modelamiento de los estados de transición de dos de las especies sintetizadas (Figura 18), y a partir de cálculos de alto nivel teórico, se logró explicar la relación *endo:exo* de los productos formados [91].

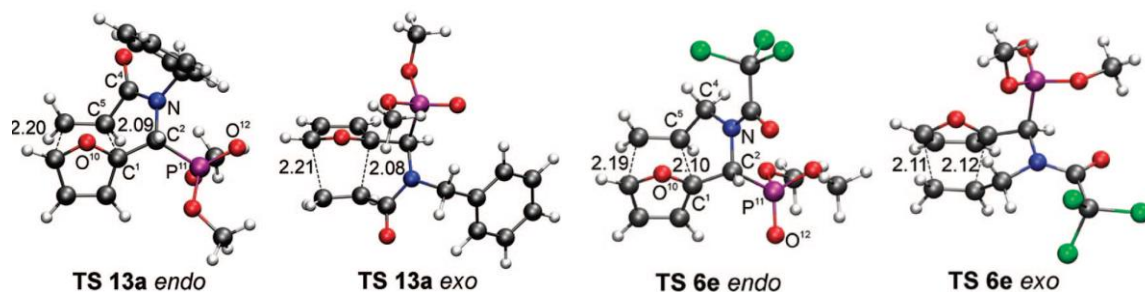


Figura 18. Estructuras de transición intramolecular modeladas en el estudio de Claeys *et. al.* Fuente: Claeys *et al.* [91].

2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

2.1 Síntesis Orgánica y Química Verde

Se emplearon reactivos y disolventes grado analítico. La pureza de todos los productos y la composición de las mezclas de reacción se monitorearon por cromatografía en capa delgada (CCD), utilizando placas cromatográficas TLC SGF254, con recubrimiento de 0.25 mm y granularidad entre 10-40 μm . La observación de las placas se realizó con luz UV y revelado mediante cámara de yodo y vainillina sulfúrica 1%. Las columnas cromatográficas preparativas se empacaron con silica gel 60 (0.063-0.200 mm) y se monitorearon por CCD. La remoción de disolventes a lo largo de todos los procesos de síntesis y purificación se realizó por rotaevaporación al vacío. Los rendimientos de reacción se calcularon respecto al producto aislado. Se desarrollaron metodologías de síntesis que se consideran “cafés” (tituladas como *Metodología 1*), y metodologías propuestas en el marco de la química verde (tituladas como *Metodología 2*). La evaluación del acercamiento verde de los procedimientos experimentales se realizó empleando el método propuesto por Miranda [56, 57]. La evaluación consta de:

- Título del procedimiento.
- Autores de la metodología.
- Resumen en el contexto verde.
- Reacción general del proceso.
- Diagrama de flujo de la metodología experimental (ver Figura 19).
- Colocar junto a cada etapa de la metodología un recuadro con escala numérica y de color, indicando el principio de química verde que se considera relevante evaluar y en paréntesis el puntaje que se le asigna.
- Incluir pictogramas de seguridad de los reactivos, disolventes, productos o residuos generados en cada etapa.
- Justificar la evaluación asignada en cada paso abordando el principio evaluado desde el conocimiento químico y el criterio experimental, teniendo como fundamento el pleno conocimiento del alcance de los principios de la química verde.
- Evaluar el procedimiento global como un promedio de los calificativos, y presentarlo en la escala tipo Likert, acompañado de una justificación o acotaciones a tener en cuenta respecto al valor asignado.

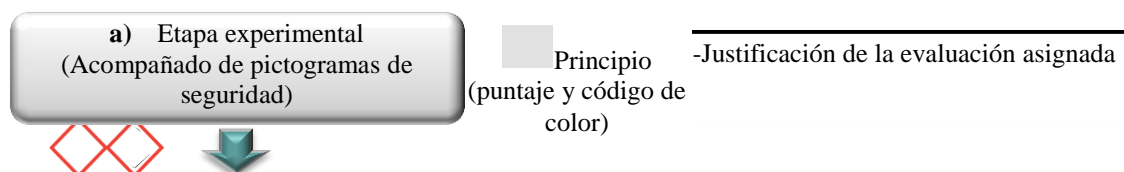


Figura 19. Modelo del diagrama de evaluación del acercamiento verde para cada etapa del procedimiento.

2.2 Caracterización fisicoquímica y espectroscópica

-Difracción de Rayos X de monocristal (DRX-sc). El patrón de difracción y los parámetros cristalinos de los monocristales se midieron a 293 K en el difractómetro Bruker AXS SMART APEX, empleando radiación $\text{MoK}\alpha$. Las estructuras fueron resueltas en SHELXS [92] por métodos directos y refinamiento de mínimos cuadrados de matriz completa en F^2 . Los átomos diferentes al hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente, mientras que los átomos de hidrógeno se ubicaron en posiciones ideales a partir de mapas de diferencia y luego fueron refinados. Los parámetros geométricos de empaquetamiento y la información estructural se visualizaron con Diamond- *Crystal and Molecular Structure Visualization* [93].

-Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Protón 1 y Carbono 13 ($\text{RMN } ^1\text{H}$ y ^{13}C). Se midieron los espectros $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300.13 MHz), $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (75.47 MHz), en un equipo Bruker de 300 MHz. Se emplearon disolventes deuterados para diluir los compuestos. Adicionalmente, se midieron los espectros bidimensionales COSY, DEPT, HSQC y HMBC.

-Espectroscopía Vibracional con Transformada de Fourier (FTIR y FTRaman). Los espectros FTInfrarrojo se midieron en el rango de $4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ con una resolución de 3 cm^{-1} y 30 scans en un equipo Shimadzu IRPrestige-21, empleando las técnicas ATR (Attenuated Total Reflectance) y ventana de KBr. Las medidas de espectros FTRaman se realizaron con una resolución de 4 cm^{-1} , en el rango de $3500\text{ a } 200\text{ cm}^{-1}$, en un equipo Bruker RFS 100/S, equipado con una línea de excitación láser de Nd:YAG emitiendo a 1064 nm y provisto con un detector de Germanio enfriado por nitrógeno líquido.

-Cromatografía de Gases acoplado a Espectrometría de Masas (CG-EM). Los cromatogramas y patrones de fraccionamiento se obtuvieron en un cromatógrafo Agilent 6850 serie II, acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 5975B VL MSD equipado con un puerto de inyección split/splitless (260°C , relación de split 15:1), con inyector automático Agilent 6850 series y una columna Agilent 19091S-433E HP-5MS. El método

utilizado consta de una temperatura inicial del horno de 80°C por 3 minutos y luego una rampa de temperatura de 15°C/min hasta 350°C, la temperatura se mantuvo 2 minutos, para un tiempo total de corrida de 28 minutos.

-Termogravimetría-Calorimetría Diferencial de Barrido (TGA-DSC). Las mediciones se realizaron en un equipo de análisis térmico SDT Q600. En una cápsula de porcelana estándar para DSC, se mezclaron los reactivos de forma estequiométrica constituyendo un total de 50 mg de muestra. Se realizó el análisis entre 20 y 200 °C a una rampa de calentamiento de 2°C/min.

-Puntos de Fusión y ebullición. Los puntos de fusión se determinaron en muestras cristalinas con un equipo Electrothermal IA9000 series Digital Melting Point Apparatus, con una resolución de 0.1 °C. Los puntos de ebullición de los líquidos se determinaron por el método de reflujo a una presión atmosférica de 553 mmHg. Los puntos de fusión y ebullición presentados corresponden a los valores obtenidos en la medición sin corregir.

2.3 Procedimientos sintéticos y caracterización de productos

2.3.1 Aminación reductiva indirecta: Preparación de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (1a**)**

Metodología 1. El procedimiento se realizó según lo planteado por Sarang *et. al.* [9]. Se mezclaron 10 mmol de furfuraldehído (99.5 %P) con 10 mmol de bencilamina (99 %P) en 20 mL de tolueno anhidro, se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo en un montaje Dean Stark durante 3 horas. El disolvente se rotaevaporó y se verificó la formación del producto **1** mediante CCD y FTIR. El producto sin purificar se disolvió en 20 mL de metanol. Luego se adicionaron lentamente 10 mmol de borohidruro de sodio (96 %P), bajo agitación durante una hora. Se removió la mayor parte de disolvente y se adicionaron 30 mL de agua. Finalmente, la mezcla se extrajo con pequeños volúmenes de diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro para posteriormente remover el disolvente. La purificación se realizó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla hexano-acetato de etilo 3:1. El rendimiento de la reacción es del 92% y su acercamiento verde es moderadamente café (4).

Metodología 2. Se mezclaron 10 mmol de furfuraldehído (99.5 %P) con 10 mmol de bencilamina (99 %P), en 20 mL de etanol absoluto, se irradiaron con microondas 400W durante 30 minutos a 80°C. Se verificó la formación del producto **1** mediante CCD y FTIR. Al producto en solución sin aislar se adicionan lentamente 10 mmol de borohidruro de sodio (96 %P), y se mantiene en agitación durante una hora. Se removió la mayor parte de

disolvente y se adicionaron 30 mL de agua. Luego se extrajo la mezcla con pequeños volúmenes de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se removió el disolvente. El producto corresponde a la amina **1a**. La purificación se realizó por cromatografía en columna preparativa eluyendo con mezcla hexano-acetato de etilo 3:1. El rendimiento de la reacción es del 93% y su acercamiento verde es buen acercamiento verde (7).

N-(2-furanilmetilen)-1-fenilmetanamina (**1**). Líquido rojizo marrón. IR (ATR, cm^{-1}) 3118 C-H fur, 3030 C-H fen, 2875 CH_2 , 1645 C=N, 928 C-O.

N-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) Líquido amarillo brillante. P. eb. 268 °C. IR-Raman (ATR, cm^{-1}) 3328 N-H, 3114 C-H fur, 3056 C-H fen, 2828 CH_2 , 1600 C=C fen, 1504 C=C fur, 1454 N-H, 1208 C-C, 1146 C-N, 928 C-O. EI-MS m/z : 188 [$\text{M}^+ + 1$], 187 [M^+], 91 [100]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.79 (s, 1H), 3.77 (s, 4H, $J = 9.0$ Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 2.86$ Hz), 6.29 (d, 1H, $J = 2.86$ Hz), 7.24 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 45.34, 52.77, 107.00, 110.08, 126.99, 128.23, 128.39, 139.86, 141.78, 153.81.

2.3.2 Cicloadición Diels Alder: *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) con anhídrido maléico (**AnM**).

Metodología 1. Se adicionaron 0.26 mmol de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) en 0.89 mL de tolueno seco. Se llevó a calentamiento a 60°C y se adicionaron 0.26 mmol de anhídrido maléico, se mantuvo bajo calentamiento y agitación durante 15 minutos. Luego se filtró y se dejó secar el producto al ambiente. Finalmente se recrystalizó en mezcla acetato de etilo-heptano 10:1. Al producto cristalino se le determinó el punto de fusión. El rendimiento de la reacción es de 95% y su acercamiento verde es transición de café a verde (5).

Metodología 2. Se adicionaron 0.53 mmol de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) a 1 mL de agua destilada-desionizada. Se puso en agitación a 400 rpm y se adicionaron 0.53 mmol de anhídrido maléico. La agitación se mantuvo hasta que la mezcla se tornó blanquecina y homogénea (aprox. 5 min.). La mezcla se dejó en reposo 24 horas, luego se filtró y se dejó secar el producto al ambiente. Finalmente se recrystalizó en mezcla acetato de etilo-heptano 10:1. Como procedimiento alternativo, al finalizar la reacción se extrajo la solución acuosa empleando pequeños volúmenes de acetato de etilo. En seguida se adicionó heptano para inducir la cristalización. Al producto cristalino se le determinó el punto de fusión. El rendimiento de la reacción es de 93% y su acercamiento verde es totalmente verde (10)

Ácido 2-bencil-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisindol-7-carboxílico (2a). Sólido color beige. PM 285.29 g/mol. Monoclínico P 1 21/n 1 (14) (AcET-Hept). P. f. 168 °C. IR-Raman (ATR, cm⁻¹) 3131 =C-H, 3048 C-H fen, 2975, 2920 CH₂, 1737 COOH, 1663 C=O, 1605 C=C fen, 1562 C=C, 1431 CH₂, 1179 O-H, 1079 H-C=C-H, 841 C-O, 724 C-H fen, 602 O-H. RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.83 (d, 1H, *J* = 9.04 Hz), 2.96 (d, 1H, *J* = 9.04 Hz), 3.63 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 3.87 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 4.50 (d, 1H, *J* = 15.07 Hz) 4.57 (d, 1H, *J* = 15.07 Hz), 5.21 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 6.41 (dd, 1H, *J* = 5.84, 1.7 Hz) 6.45 (d, 1H, *J* = 5.84 Hz), 7.24-7.39 (m, 5H), 10.42 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CD₂Cl₂) δ 46.3, 47.4, 49.1, 51.4, 82.8, 89.4, 128.3, 128.4, 129.4, 135.5, 136.1, 137.6, 173.3, 173.5.

2.3.2.1 Síntesis de Monomaleato de mono(*N*-bencil-1-(2-furanil)metanaminio) (M1a). Se adicionaron 0.53 mmol de anhídrido maléico a 1 mL de agua destilada-desionizada. Se llevó a agitación a 400 rpm y se adicionaron 0.53 mmol de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**). El producto precipitó de inmediato, pero se mantuvo la agitación 5 minutos más para asegurar el consumo total de los reactivos. Luego se filtró y se dejó secar el producto al ambiente. Finalmente se recrystalizó en mezcla diclorometano-metanol-heptano 4:1:1. Al producto cristalino se le determinó el punto de fusión. El rendimiento de la reacción es de 97%.

*Monomaleato de mono(*N*-bencil-1-(2-furanil)metanaminio) (M1a)*. Sólido color beige brillante. P. f. 156 °C. IR-Raman (ATR, cm⁻¹) 3149 C-H fur, 3055 C-H fen; 3010 =C-H, 2824 CH₂, 1703 C=O, 1605 C=C, 1540 N-H, 1458 N-H, 1148 C-N, 943 C-O, 745 C-H. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD-CDCl₃) δ 4.08 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 6.23 (s, 2H), 6.41 (dd, 1H, *J* = 3.21, 1.8 Hz), 6.52 (d, 1H, *J* = 3.21 Hz), 7.39 (s, 5H), 7.49 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD-CDCl₃) δ 42.4, 50.3, 111.5, 113.1, 129.6, 130.1, 130.1, 130.7, 136.0, 144.8, 144.8, 170.1, 170.1.

2.3.3 Transformación de la función amino por acetilación: Síntesis de *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida (1b)

Metodología 1. Para este procedimiento se adaptó la metodología presentada por Ouarna [94]. Se disolvieron 8 mmol de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) en 9.2 mmol de anhídrido acético. En seguida se calentó a 90°C durante 40 min. La mezcla se dejó enfriar y se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Luego se extrajo con pequeños volúmenes de diclorometano, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente se removió el disolvente y se purificó por cromatografía en columna preparativa eluyendo con mezcla de hexano-acetato de etilo 3:1. El rendimiento de la reacción es del 97% y su acercamiento verde es ligero acercamiento verde (6).

Metodología 2. Se mezcló 1 mmol de zinc en polvo con 8 mmol de anhídrido acético. Luego se adicionaron 8 mmol de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) y se calentó a 90°C durante 5 min. La mezcla se dejó enfriar y se agregó un volumen pequeño de diclorometano, se filtró y se neutralizó el filtrado con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después se extrajo con pequeños volúmenes de diclorometano, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente se removió el disolvente y se purificó por cromatografía en columna preparativa eluyendo con mezcla de hexano-acetato de etilo 3:1. El rendimiento de la reacción es de 95% y su acercamiento verde es buen acercamiento verde (7).

N-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida (**1b**). Líquido amarillo-naranja brillante. P. eb. 234 °C. IR-Raman (ATR, cm⁻¹) 3120 C-H fur, 3056 C-H fen, 3006 CH₃, 2933 CH₂, 1644 C=O, 1604 C=C fen; 1505 C=C fur, 1420 C-N, 1250 CH₂, 1077 H-C=C-H, 1000 Fen, 729 C-H. EI-MS m/z: 230 [M⁺+1], 229.1 [M⁺], 96.0 [100]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, duplicación) δ 2.18, 2.34 (s, 3H); 4.34, 4.56, 4.59, 4.62 (s, 1H); 6.19, 6.24 (d, 1H); 6.32, 6.35 (m, 1H); 7.17, 7.19 (s, 1H); 7.25-7.41 (m, 10H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, duplicación) δ 21.52, 21.60, 41.07, 44.13, 47.6, 51.2, 108.2, 108.7, 110.2, 110.3, 129-126, 136.4, 137.2, 142.2, 142.6, 170.7, 170.8.

Acetato de N-bencil-1-(2-furanil)metanaminio (**A1a**). Se puede obtener como subproducto o por adición de ácido acético sobre la amina **1a**. Sólido amarillento opaco. P. f. 84-85 °C. IR (ATR, cm⁻¹) 3118 C-H fur; 3030 C-H fen, 2920, 2821 CH₂, 1671 C=O, 1498 C=C, 1450 N-H, 1391 CH₃, 1147 C-N, 1015 CH₂, 737 C-H. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.01 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 6.31 (d, 1H, *J* = 3.1), 6.36 (dd, 1H, *J* = 3.1, 1.5 Hz), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.42 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 22.2, 43.6, 51.2, 108.9, 110.4, 127.7, 128.6, 128.8, 136.6, 142.5, 150.7, 176.4.

2.3.4 Cicloadición Diels Alder: *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida (1b**) con anhídrido maléico (**AnM**).**

Se disolvieron 0.21 mmol de *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil) acetamida (**1b**) en 0.1 mL de tolueno seco. Luego se calentó a 60°C y se adicionaron 0.21 mmol de anhídrido maléico, se mantuvo el calentamiento y la agitación durante 60 minutos. Transcurrido este tiempo se enfrió en baño de hielo y se agregó 1 mL de diclorometano y 0.2 mL de heptano. Se mantuvo en frío durante 5 días, se filtró y se lavaron los cristales con una mínima cantidad de metanol frío. Al producto cristalino se le determinó el punto de fusión. El rendimiento de la reacción es del 30% y su acercamiento verde es transición de café a verde (5).

N-bencil-*N*-(1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-epoxiisobenzofuranil)metil)acetamida (**2b**). Sólido cristalino color beige. P. f. 80-84 °C. IR (ATR, cm⁻¹) 3023 C-H fen, 1857 C=O, 1774 C=O, 1644 C=O, 1430 C-N, 1228 CH₂, 1140 C-N, 1083 H-C=C-H, 919 C-O, 858 C-O, 705 HC=CH. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (s, 3H), 3.18 (d, 1H, *J* = 15.3), 3.25 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 3.31 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.53 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz), 4.71 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz), 5.15 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 5.41 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, *J* = 5.67 Hz), 6.59 (d, 1H, *J* = 5.67 Hz), 7.13-7.40 (m, 5H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 43.7, 50.2, 51.6, 52.5, 81.9, 93.49, 126.1, 127.6, 128.9, 135.9, 137.8, 138.9, 168.3, 169.8, 171.9.

2.4 Química computacional

Los cálculos computacionales DFT y *ab-initio* se desarrollaron empleando la suite informática *Gaussian 03* [95] y su interfaz gráfica *Gauss View 4.1*. Los cálculos se ejecutaron en un equipo de cómputo HP EliteDesk 800 G1 SFF con procesador Intel(R) Core i7-4770 y 12 GB de RAM, operando en ambiente Windows 7 Professional. Se realizaron cálculos en fase gaseosa de estructura electrónica y molecular y cálculos de estados de transición QSTn a 298.15 K y 1 atm de presión. El procedimiento para los cálculos de estructura electrónica implicó la optimización geométrica por relajación simultánea de todos los parámetros estructurales a nivel B3LYP/6-31G+(d), el cual emplea funcionales híbridos junto con funciones difusas y polarizadas. Con base en las estructuras optimizadas, se realizaron los cálculos de frecuencia que permitieron la confirmación de los mínimos de energía por ausencia de frecuencias imaginarias y, la simulación de los espectros vibracionales (IR-Raman), así como la información termoquímica de las moléculas modeladas. Los cálculos QSTn se realizaron a partir de las estructuras optimizadas de reactivos, productos y estructuras de transición de la cicloadición DA entre *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) y anhídrido maléico (**AnM**), propuestas en esta investigación y por un estudio experimental reportado [8].

3. SÍNTESIS ORGÁNICA DE DERIVADOS DE *N*-BENCIL-1-(2-FURANIL) METANAMINA Y QUÍMICA VERDE

El proceso sintético comenzó con la preparación de la *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) mediante aminación reductiva indirecta. El producto **1** se preparó *vía* reacción de condensación entre furfuraldehído y bencilamina y luego se redujo sin aislamiento o purificación. A partir del producto **1a** puro se obtuvo la acetil-amida **1b** mediante acilación con anhídrido acético, y posteriormente los dos compuestos, **1a** y **1b** se emplearon para llevar a cabo la reacción de cicloadición de Diels Alder con anhídrido maléico. En la Figura 20 se presenta el esquema general de síntesis orgánica desarrollada.

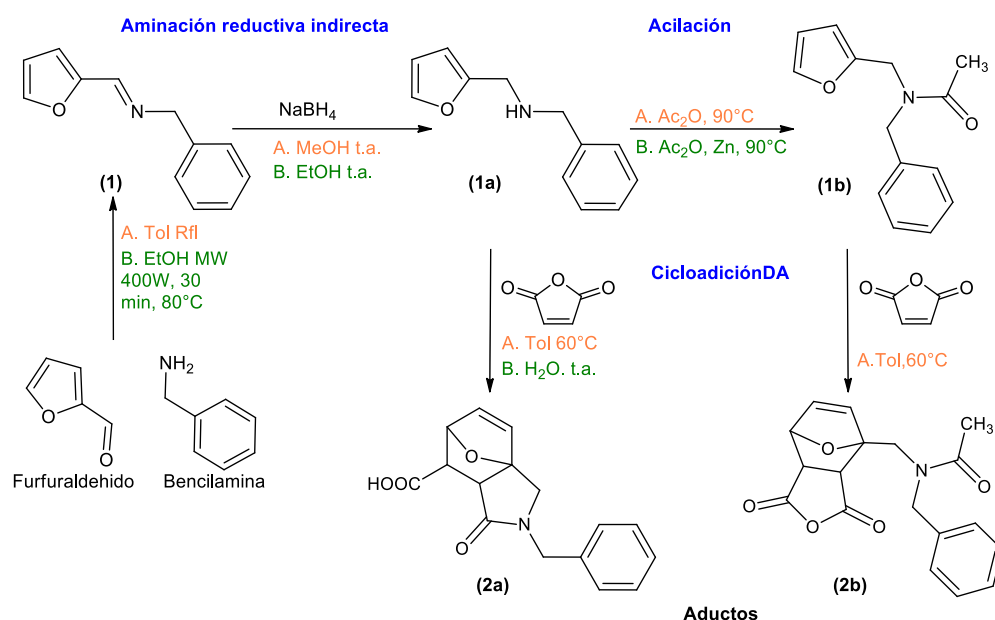


Figura 20. Síntesis total de los aductos de cicloadición Diels Alder. En rojo, condiciones tradicionales de síntesis; en verde, condiciones propuestas en el marco de la química verde.

Como se indica en color verde en el esquema de la Figura 20, la mayoría de las metodologías implementadas en la síntesis se orientaron en la modificación de parámetros y cambio de condiciones, basándose en los principios de química verde. Los detalles experimentales de tales adecuaciones y sus implicaciones se describen a continuación:

3.1 Aminación reductiva indirecta: Preparación de *N*-bencil-1-(2-furanil) metanamina (1a)

La aminación reductiva indirecta consta de dos etapas, la reacción de condensación y la subsecuente reducción del producto. Se comparó el rendimiento de esta reacción empleando la metodología convencional reportada por Sarang [9] y la metodología basada en el marco de la química verde propuesta en este trabajo. En la primera metodología se emplea tolueno y una trampa tipo Dean Stark, para la reacción de condensación, con el fin de remover el agua formada y desplazar el equilibrio hacia la formación del producto imina. Esta reacción es promovida por calentamiento convencional a reflujo. En el proceso de reducción se empleó borohidruro de sodio como agente reductor [59] y metanol como disolvente, el cual es frecuentemente empleado en ese tipo de procedimientos dada su eficacia [96]. Se evaluó *qué tan verde es el experimento* teniendo en cuenta la escala numérica tipo Likert propuesta por Miranda [56]. En la Figura 21 se muestra la evaluación de la metodología. La economía atómica se determinó por la relación porcentual del peso de los átomos usados respecto al peso molecular de los reactivos empleados (Ecuación 1) [97].

$$\%Economía\ Atómica = \frac{Total\ peso\ atomos\ usados}{Total\ peso\ molecular\ de\ reactivos} * 100$$

(Ec.1)

En la segunda metodología, la reacción de condensación es promovida por radiación microondas, adaptando el procedimiento desarrollado por Bekdemir y Efil [61]. La reducción se realizó a temperatura ambiente con borohidruro de sodio. Se empleó etanol como disolvente en las dos etapas (condensación y reducción), sin realizar cambio o deshidratación del mismo. En la Figura 22 se muestra la evaluación del acercamiento verde.

En la Tabla 1 se resumen los parámetros de reacción y los rendimientos de las dos metodologías de aminación reductiva indirecta desarrolladas:

Synthesis of Advanced Intermediates of Lennoxamine Analogues

P. Sarang, A. Yadav, P. Patil, U. Krishna, G. Trivedi, M. Salunkhe

Resumen en el contexto verde: Se desarrolla un método de aminación reductiva indirecta, para la preparación de aminas secundarias a partir de aldehídos y aminas primarias. No se presenta como metodología verde.

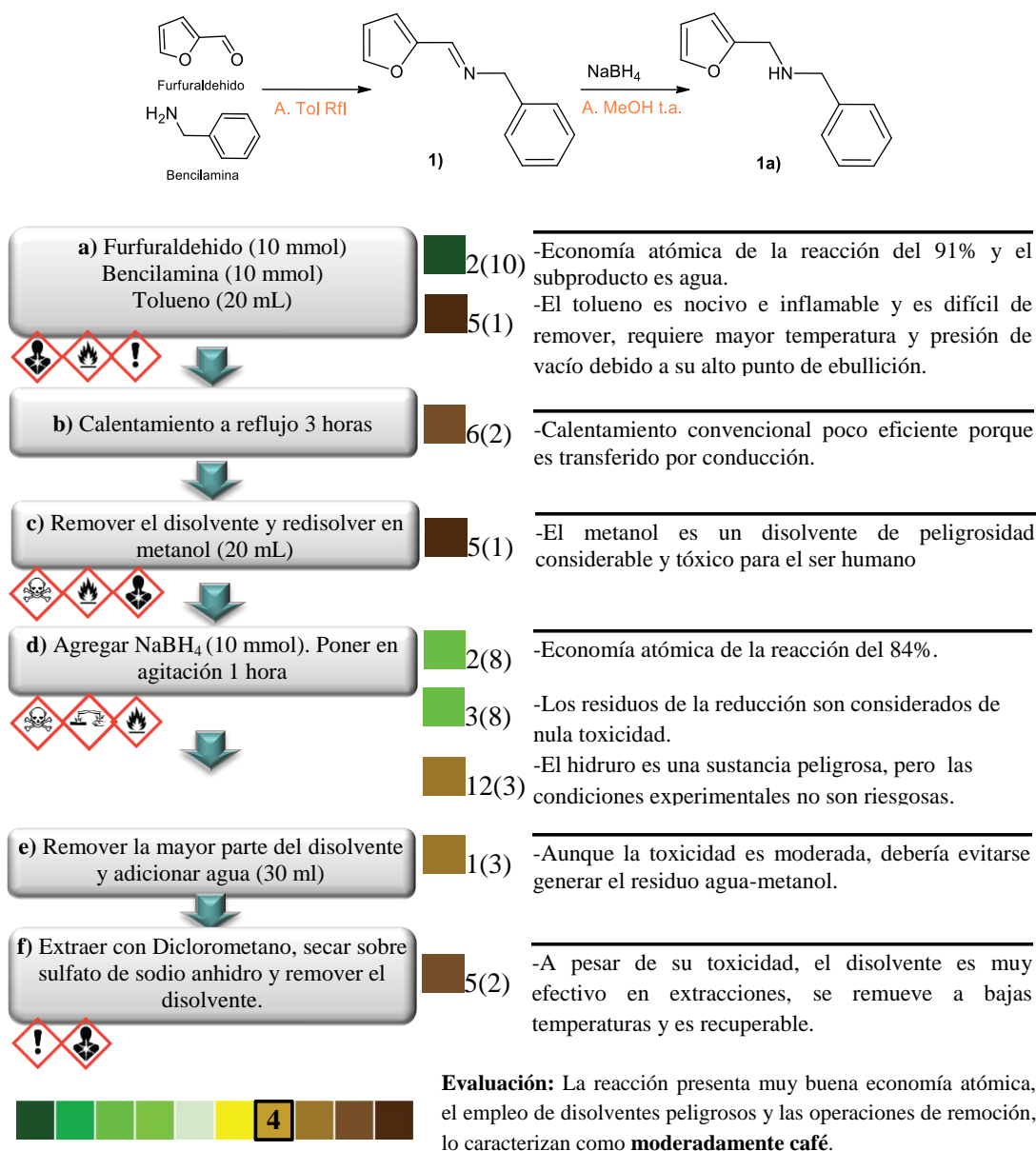


Figura 21. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 1 para la síntesis de la amina **1a**.

Síntesis de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina

J Corredor

Resumen en el contexto verde: Se propone una metodología de aminación reductiva indirecta a partir de furfuraldehído y bencilamina, empleando activación por radiación microondas, reactivos estequiométricos y etanol como solvente de reacción.

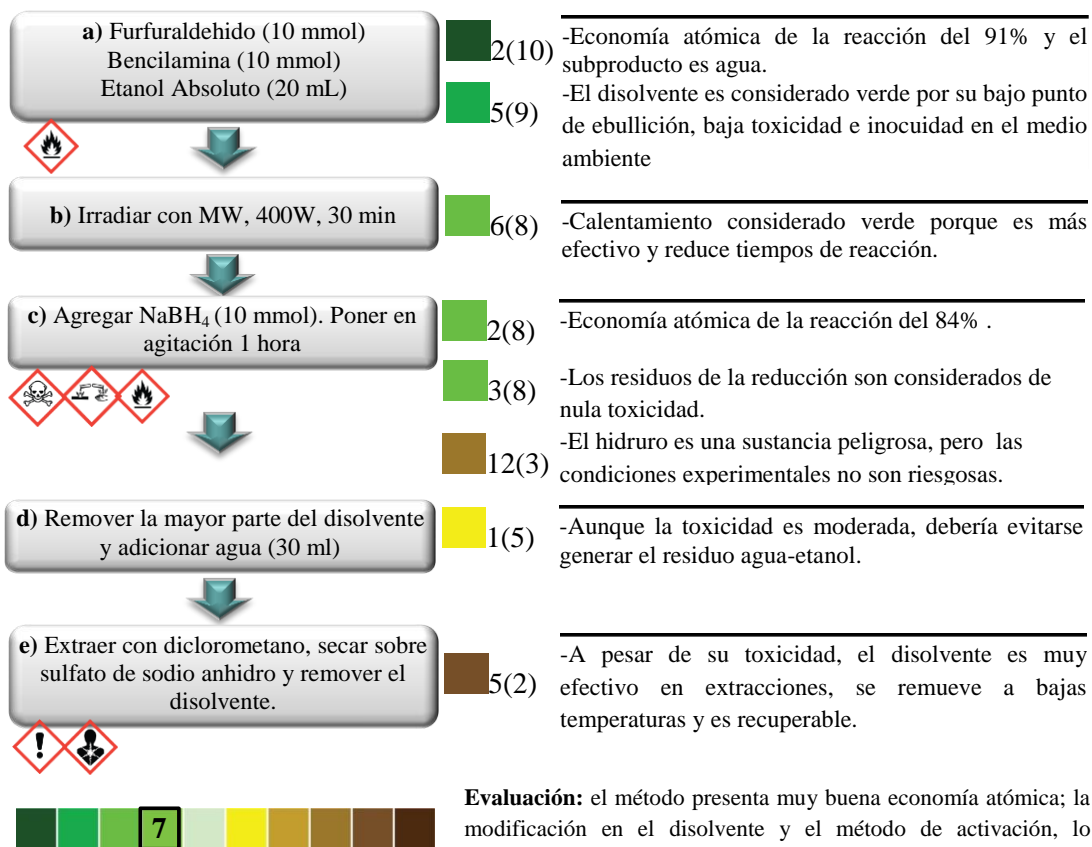
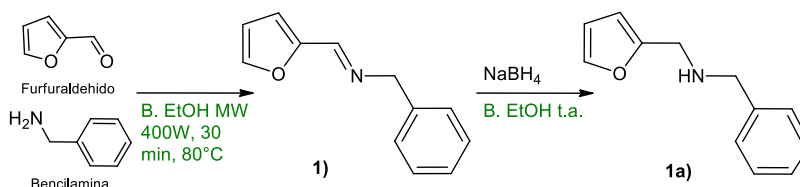


Figura 22. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 2 para la síntesis de la amina **1a**.

Tabla 1. Metodologías de síntesis de la amina (**1a**).

Reacción	Parámetro	Metodología 1	Metodología 2
Condensación	Estequiometría	1:1	1:1
	Aldehído:Amina		
	Disolvente	Tolueno	Etanol
	Calentamiento	Reflujo (110°C)	MW 400W (80°C)
	Tiempo	3 horas	0.5 horas
Reducción	Estequiometría	1:1	1:1
	Imina:NaBH ₄		
	Disolvente	Metanol	Etanol (sin deshidratar)
	Tiempo	1 hora	1 hora
Acercamiento Verde		(4) Moderadamente café	(7) Buen acercamiento verde
Rendimiento		92%	93%

La comparación de las metodologías evidencia que el cambio de condiciones mejora el acercamiento verde, sin aparente influencia en el rendimiento y además reduce en 83% el tiempo de reacción. Se verifica que la condensación es efectiva cuando se activa por microondas, debido a la eficiencia en la generación y propagación energética en el seno de la mezcla de reacción [19]. De la misma forma, se infiere que la reducción de la imina se puede realizar en presencia de pequeñas cantidades de agua. El etanol empleado en el proceso presenta 0.5% de agua, y se produce una mol de agua por cada mol de producto generado en la condensación, la cual no es removida. Esta información se ve respaldada por trabajos experimentales como el de Gaylor [98], y Nagaiah [62], quienes reportan procesos reductivos empleando borohidruro de sodio en presencia de agua. También se sugiere que puede existir una interacción sinérgica del agua con el disolvente, que mejora la eficiencia de la reducción [96], no obstante ese factor no se verificó en este caso.

3.2 Cicloadición Diels Alder: *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) con anhídrido maléico.

El producto **2a** en configuración *exo*, es obtenido a temperatura ambiente a partir de 2.5 mmoles de amina **1a** y 2.5 mmoles de **AnM** disueltos en 50 mL de tolueno (0.05M). Esta metodología fue desarrollada por Sarang [9] y Varlamov [8] y se retomó como punto de partida de esta investigación. Durante la reproducción de la metodología se estableció el final de la reacción en 30 horas con un rendimiento del 90 %. Sin embargo, se encontró que en las mismas condiciones y por el aumento en la concentración de sustratos al 0.3M, se obtiene el producto en el transcurso de 6 horas con un rendimiento similar.

Las reacciones de cicloadición Diels Alder son procesos exotérmicos en todos los casos, y la entropía del sistema se reduce por la unión de las dos moléculas reactantes. Por esta

razón, la única forma termodinámica de alcanzar la espontaneidad es por incremento de la temperatura [25]. El observable termodinámico es entonces la liberación energética que puede detectarse por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). El resultado del análisis térmico de la mezcla estequiométrica de reacción DA entre la amina **1a** con el **AnM** se muestra en la Figura 23. La calorimetría presenta una única señal exotérmica ensanchada aproximadamente en 60°C que se atribuye al conjunto de reacciones que conducen a la formación del producto (acilación y cicloadición DA). El termograma presenta únicamente la pérdida de masa asociada a la volatilización de la mezcla fundida, inherente a las condiciones de medición. Se observa además en el termograma otra señal a 172°C correspondiente a la descomposición del producto. Se debe resaltar que en cicloadiciones DA de anhídrido maléico sobre el anillo furano, es cinéticamente favorecido el producto en configuración *endo* [33], pero en este caso no se logra discriminar su formación.

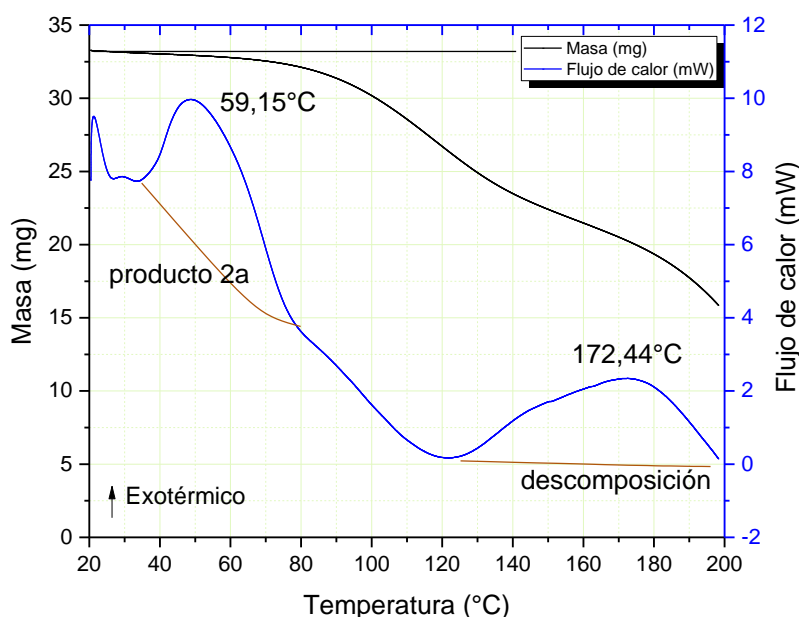


Figura 23. Resultado del análisis TGA-DSC del sistema de reacción amina **1a** con **AnM**.

Se comprobó que una solución 0.3 M de los reactivos en tolueno, sometida a 60°C genera el producto con un rendimiento del 95% en solamente 15 minutos. La metodología se evalúa como un proceso en la transición de café a verde, con un puntaje de 5 (Figura 24).

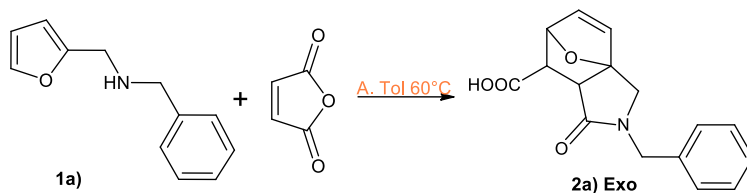
En el marco de la química verde, la implementación de agua como disolvente para la obtención del aducto **2a**, resultó en la metodología denominada *on water*, debido a la insolubilidad de la amina en el disolvente. Consecuentemente, la agitación genera la emulsión del reactivo, sobre la cual se adiciona el anhídrido maléico estequiométrico. La

reacción transcurre dentro de los primeros cinco minutos y el final es marcado por la transformación de la emulsión en una fase homogénea blanquecina, en la cual se da la cristalización del producto dentro de las siguientes 24 horas. La solución también puede ser extraída con un pequeño volumen de acetato de etilo e inducir la cristalización por la adición de heptano, simplificando la marcha experimental. El rendimiento obtenido es del 93%. En la Figura 25 se muestra la evaluación del acercamiento verde de la metodología. En la Tabla 2 se resumen las condiciones de reacción empleadas en los dos procedimientos propuestos en los que se obtiene el aducto **2a**.

Cicloaddición Diels Alder de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) con Anhídrido Maléico

J Corredor

Resumen en el contexto verde: Se propone una metodología modificada en cuanto a la concentración y la temperatura, empleando un disolvente “tradicional” en procesos de cicloaddición DA.



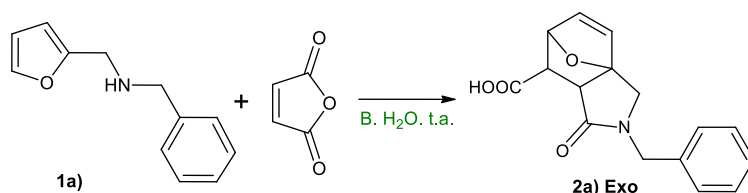
a) Amina 1a (0.26 mmol) AnM (0.26 mmol) Tolueno (0.89 mL)	<div style="background-color: #006400; width: 20px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: #800000; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">2(10)</div> <div>-Economía atómica de la reacción del 100%.</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">5(1)</div> <div>-El tolueno es nocivo e inflamable y es difícil de remover, requiere mayor temperatura y presión de vacío debido a su alto punto de ebullición.</div> </div>
b) Calentamiento a 60°C 15 min	<div style="background-color: #00FF00; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">6(8)</div> <div>-A pesar de tratarse de calentamiento convencional, se tiene en cuenta que la temp. se establece según el requerimiento del proceso, evitando desperdicio energético.</div> </div>
c) Filtración y secado.	<div style="background-color: #800000; width: 20px; height: 20px;"></div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">12(1)</div> <div>-El empleo de disolventes orgánicos inevitablemente está acompañado de emisión de vapores en cualquier etapa del proceso</div> </div>
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #006400; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="background-color: #008000; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="background-color: #00FF00; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="background-color: #90EE90; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="background-color: #FFFF00; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px; border: 2px solid black;"></div> <div style="background-color: #FFD700; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="background-color: #FFA500; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="background-color: #FF4500; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="background-color: #800000; width: 20px; height: 20px;"></div> </div>		<p>Evaluación: el método presenta excelente economía atómica, pero el empleo del disolvente peligroso es muy influyente, caracterizando el procedimiento en la transición de café a verde. Se resalta que la síntesis se realiza a microescala.</p>

Figura 24. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 1 para la síntesis del aducto **2a**.

Cicloadiición Diels Alder de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (1a) con Anhídrido Maléico

J Corredor

Resumen en el contexto verde: Se propone una metodología verde empleando agua y condiciones ambientales, en procesos de cicloadiición DA.



<p>a) Amina 1a (0.53 mmol) AnM (0.53 mmol) Agua (1 mL)</p>	<p>2(10) 5(10)</p>	<p>-Economía atómica de la reacción del 100%. -El agua es considerada el disolvente verde por excelencia</p>
<p>b) Agitación a temperatura ambiente</p>	<p>6(10)</p>	<p>-Son las condiciones de mayor economía energética.</p>
<p>c) Después de 24 horas filtrar y secar.</p>	<p>12(10)</p>	<p>Condiciones ideales de separación que no generan ningún tipo de emisión contaminante y son totalmente seguras</p>
<p>10</p>	<p>Evaluación: Proceso Totalmente verde realizado a microescala.</p>	
<p>*c) extraer la solución acuosa con acetato de etilo y agregar heptano para cristalizar.</p>	<p>5(5)</p>	<p>-Es un disolvente irritante de bajo punto de ebullición, recuperable; el procedimiento se conecta a la purificación por cristalización</p>
<p>9</p>	<p>*Evaluación: Se considera un procedimiento alternativo para reducir los tiempos de operación, sin embargo su implementación incluye disolventes orgánicos por lo cual la evaluación del método es 9, gran acercamiento verde.</p>	

Figura 25. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 2 para la síntesis del aducto **2a**.

Tabla 2. Metodologías de síntesis del aducto (**2a**).

Parámetro	Metodología 1	Metodología 2
Estequiometría	1:1	1:1
Disolvente	Tolueno	Agua
Concentración	0.3 M	<i>On water</i>
Temperatura	60°C	Ambiente
Tiempo	15 min.	5 min.
Acercamiento Verde	(5)Transición café a verde	(10)Totalmente verde
Rendimiento	95%	93%

La metodología 1 mejora considerablemente la efectividad de la reacción conduciendo a excelentes rendimientos en poco tiempo y selectivamente. Sin embargo, el empleo de tolueno representa un factor difícil de manejar y poco verde, a pesar de ser usado en cantidades reducidas. Por otra parte, la síntesis en agua (metodología 2), es un procedimiento limpio, rápido y selectivo, con un acercamiento verde significativo y una eficiencia energética superior, dado que se desarrolla a temperatura ambiente. Para sortear la cristalización que toma 12-24 horas, la implementación de la extracción líquido-líquido con acetato de etilo impacta en el acercamiento verde del procedimiento, pero debe tenerse presente que los procedimientos de extracción y purificación son casi siempre inevitables y son los más complejos de ajustar a los conceptos verdes.

3.2.1 Síntesis de Maleato de *N*-bencil-1-(2-furanyl)metanamina (**M1a**).

Durante el procedimiento de cicloadición DA *on water*, se encontró que la variación en el orden de adición de los reactivos conduce a la formación de un producto diferente al aducto. La sustancia se logró identificar como la sal de amina cuaternaria formada con el ácido maléico. Experimentalmente, se adiciona la amina sobre una disolución fresca de **AnM**, el cual se hidroliza rápidamente formando el ácido maléico (**AcM**) [99] (ver Figura 26). Este último es quien propiamente reacciona con la amina, para formar el producto que precipita instantáneamente al contacto de la amina con la solución (Figura 27). El producto se separa por filtración y presenta un rendimiento del 97%.

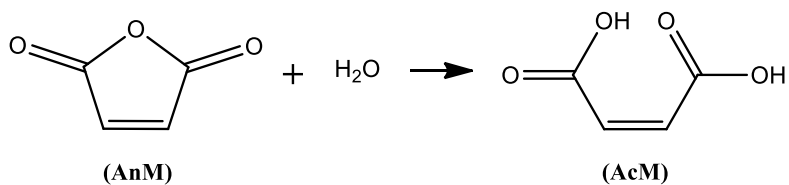


Figura 26. Hidrólisis del anhídrido maléico. La reacción es de primer orden ($k_{25^\circ}=26.6 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) [100].

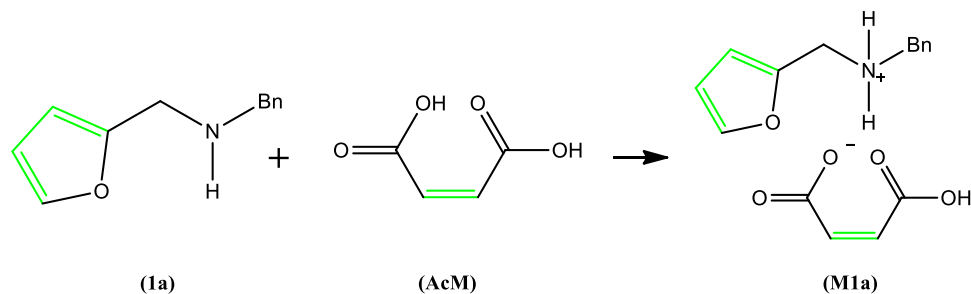


Figura 27. Reacción Ácido-Base de la amina **1a** con **AcM**.

Para revisar el efecto del orden de adición de los reactivos, se reprodujeron las dos metodologías en agua empleando **AcM**. En la primera metodología se adicionó **AcM** sobre la amina **1a**, en la segunda se adicionó la amina **1a** sobre el **AcM**. Ambas metodologías condujeron a la formación del maleato **M1a**. De la misma forma, la mezcla de amina **1a** y **AcM** en tolueno, a una concentración 0.3 M y 60°C, conduce a la formación del producto **M1a**, aún cuando la temperatura se eleva hasta el punto de reflujo.

3.3 Transformación de la función amino por acilación: Síntesis de *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida (**1b**).

La acilación de la amina **1a** se llevó a cabo empleando exceso de anhídrido acético (**AnA**). Este procedimiento tradicional y el empleo de cloruro de acilo, se consideran los más efectivos en la preparación de derivados acilados [65, 94, 101]. El producto **1b** se obtiene dentro de 40 minutos de reacción y calentamiento a 90°C, lográndose un rendimiento del 97%. La evaluación del acercamiento verde del procedimiento se muestra en la Figura 28.

Ouarna, Souad; K'tir, Hacène; Lakrout, Salah; et al

Resumen en el contexto verde: Se presenta una metodología tradicional modificada, eficiente para la preparación de derivados acilados de aminas secundarias. Se presenta como metodología verde.

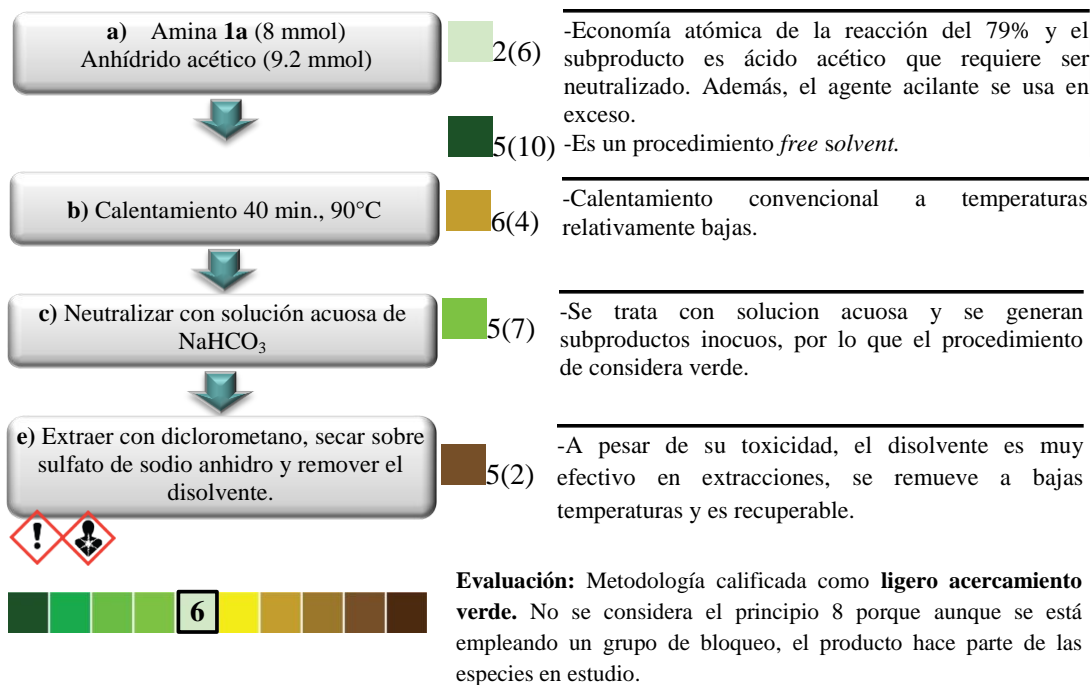
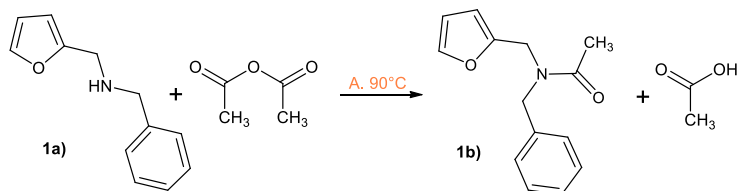


Figura 28. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 1 para la síntesis de la amida **1b**.

En el marco de la química verde, el método alternativo de acetilación se abordó a partir de las investigaciones de Brahmachari [66–68], Hosseinni [69–71] y Paul [102]. Los autores demuestran la efectividad del zinc, el óxido de zinc y los acetatos de metal en procesos de acilación, no obstante su implementación en la derivatización de la amina **1a** no resultó efectiva. Se ensayó la obtención del producto **1b** utilizando zinc en polvo y ácido acético, acetato de zinc y acetato de sodio; y distintos métodos para promover la reacción, tales como ultrasonido, triboquímica, microondas y reflujo, mostrando un rendimiento máximo del 50%⁴ respecto al producto deseado. En todos los casos el subproducto es la sal orgánica acetato de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**A1a**), formada entre la amina **1a** y el ácido acético generado como residuo de la acetilación. Esta sal puede ser obtenida cuantitativamente por la adición directa del ácido acético sobre la amina **1a** a temperatura ambiente. El calentamiento de este producto a reflujo (118°C), solo o en presencia de zinc durante más de una hora, no consigue generar en más de 50% el producto acetilado **1b**. Este comportamiento obedece a dos factores: 1) la protonación de la amina para formar la sal ocupa la posición del par libre, modificando su distribución electrónica e impidiendo que reaccione en la sustitución nucleofílica; 2) las amidas son más activas a la sustitución que el acetato con el que se pretende acilar, por lo que se ve desfavorecida la formación del producto [58].

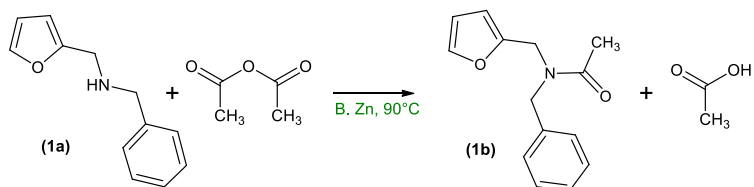
Por otra parte, se intentó emplear una proporción de dos moles de amina **1a** por cada mol de anhídrido en presencia de zinc en polvo (con el fin de elevar la economía atómica), pero nuevamente se obtuvo una mezcla de 50% de los productos **1b** y **A1a**. El empleo de anhídrido acético en proporción 1:1 con la amina **1a**, en presencia de zinc en polvo, condujo a la formación del producto amida **1b** dentro de los primeros 5 minutos de reacción. El rendimiento obtenido fue del 95%, y el catalizador es recuperable en su forma metálica. La metodología se evaluó como un proceso con buen acercamiento verde, según se muestra en la Figura 29. En la Tabla 3 se resumen las condiciones de reacción empleadas en los dos procedimientos efectivos para la obtención de la amina acilada **1b**.

⁴ Determinado mediante análisis ¹H RMN

Síntesis de *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida (**1b**)

J Corredor

Resumen en el contexto verde: Se propone una modificación a la metodología de acilación empleando zinc como catalizador para reducir los tiempos de reacción.



a) Amina 1a (8 mmol) Anhídrido acético (8 mmol) Zn en polvo (1 mmol)	2(7)	-Economía atómica de la reacción del 79% y el subproducto es ácido acético que requiere ser neutralizado.
b) Calentamiento 5 min., 90°C	5(10)	-Es un procedimiento <i>free solvent</i> .
c) Neutralizar con solución acuosa de NaHCO ₃	9(10)	-Se implementa un catalizador reutilizable, heterogéneo y económico
e) Extraer con diclorometano, secar sobre sulfato de sodio anhidro y remover el disolvente.	6(8)	-Calentamiento convencional por poco tiempo a temperaturas relativamente bajas.
f) Neutralizar con solución acuosa de NaHCO ₃	5(7)	-Se trata con solución acuosa y se generan subproductos inocuos, por lo que el procedimiento de considera verde.
g) Extraer con diclorometano, secar sobre sulfato de sodio anhidro y remover el disolvente.	5(2)	-A pesar de su toxicidad, el disolvente es muy efectivo en extracciones, se remueve a bajas temperaturas y es recuperable.



Evaluación: Metodología calificada como **buen acercamiento verde**. No se considera el principio 8, porque aunque se está empleando un grupo de bloqueo, el producto hace parte de las especies en estudio.

Figura 29. Evaluación del acercamiento verde de la metodología 2 para la síntesis de la amida **1b**.

Tabla 3. Metodologías de síntesis de la amida (**1b**).

Parámetro	Metodología 1	Metodología 2
Estequiometría	1:1.2	1:1
Amina:anhídrido acet.		
Temperatura	90°C	90°C
Tiempo	40 min.	5 min.
Catalizador	NA	Zn en polvo
Acercamiento verde	(6) Ligeró acercamiento verde	(7) Buen acercamiento verde
Rendimiento	97%	95%

Como se aprecia en la evaluación y en la Tabla 3, a pesar de que no se logró elevar la economía atómica del procedimiento, la metodología 2 reduce los tiempos de reacción en un 87%, y emplea el reactivo de forma estequiométrica, reduciendo en parte la formación del subproducto que luego debe neutralizarse. También se destaca que el zinc en polvo es un catalizador económico, no tóxico, compatible con el medio ambiente y se puede recuperar en una etapa sencilla de filtración.

3.4 Cicloadición Diels Alder: *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida (**1b**) con anhídrido maléico.

Teniendo en cuenta la estrategia y las condiciones de cicloadición DA establecidas para la reacción entre la amina **1a** y el AnM, se determinó la temperatura de calentamiento para la cicloadición DA entre la amida **1b** y AnM, a partir del análisis térmico del sistema de reacción. El termograma y la calorimetría de ésta reacción se muestran en la Figura 30.

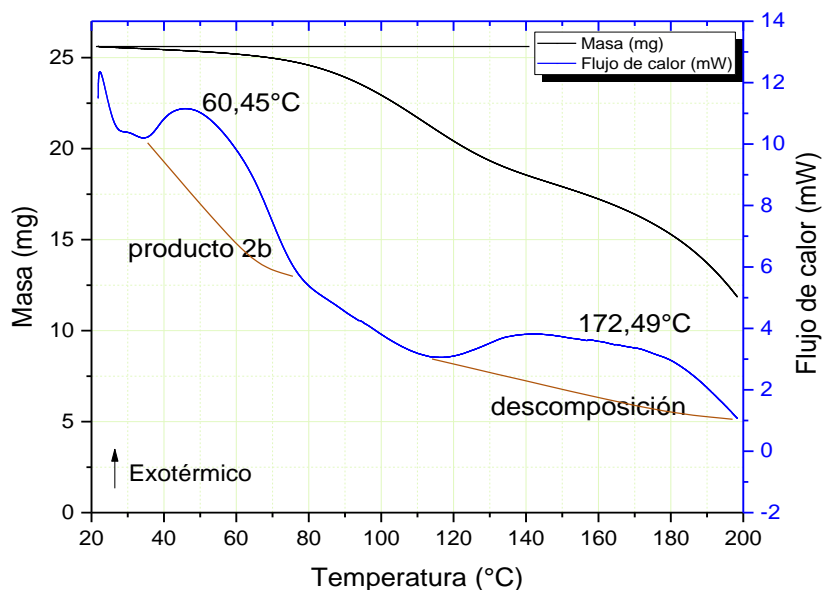


Figura 30. Resultado del análisis TGA-DSC del sistema de reacción amida **1b** con AnM.

El perfil de las curvas es muy similar al observado en el análisis de la reacción con la amina **1a**, encontrándose una señal exotérmica en 60 °C y otra en 172°C. Experimentalmente se comprueba que la primera señal corresponde a la formación del producto de cicloadición **2b** y la segunda señal a un proceso de descomposición. El termograma presenta decaimiento de masa relacionado a la pérdida por volatilización en este tipo de ensayos.

La mezcla estequiométrica de reactivos a una concentración de 2.1 M, sometida a 60°C conduce a la formación del producto **2b**. El aislamiento del producto fue complejo, dado que el rendimiento no superó el 30% incluso prolongando el calentamiento hasta 15 horas. El enfriamiento lento de la mezcla de reacción conduce a la disminución en el rendimiento, por lo cual se hizo necesario detener el proceso enfriando a 0°C instantáneamente.

La separación del producto por cromatografía en columna no fue muy efectiva debido a que se observó la “reaparición” de reactivos en la fracción enriquecida de producto. Este comportamiento puede ser atribuible a la reversibilidad de la reacción bajo las condiciones empleadas, lo cual es coherente con reportes que implican cicloadición DA entre anillos furano y anhídrido maléico [32]. De forma alternativa, la adición de diclorometano y heptano fríos, sobre el crudo de reacción conservado a 0°C, permite el crecimiento de cristales de producto dentro de los siguientes 5 días, logrando recuperar el 70% del aducto. Con el fin de aumentar el rendimiento del procedimiento se realizaron experimentos con triboquímica y ultrasonido a 60°C, pero no se logró incrementar apreciablemente. La evaluación del acercamiento verde se muestra en la Figura 31.

Por otra parte, no fue efectiva la implementación de agua como disolvente de reacción, empleando las condiciones establecidas para la obtención del aducto **2a**. La mayor insolubilidad de la amida en agua dificulta considerablemente la formación de la fase emulsionada. La extracción de la mezcla de reacción permite obtener el reactivo **1b** y ácido maléico, por lo que es posible que no se logre la interacción entre los reactivos antes de producirse la hidrólisis del anhídrido.

4. CARACTERIZACIÓN TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE *N*-BENCIL-1-(2-FURANIL) METANAMINA

Se estableció la estructura de las especies en estudio mediante técnicas espectroscópicas (FTIR, FTRaman, RMN), espectrométricas (GC-EM, DRX-sc) y espectros vibracionales modelados computacionalmente. En la Figura 32 se ilustran las especies preparadas y a continuación se describen los detalles fisicoquímicos y espectroscópicos de cada una de ellas.

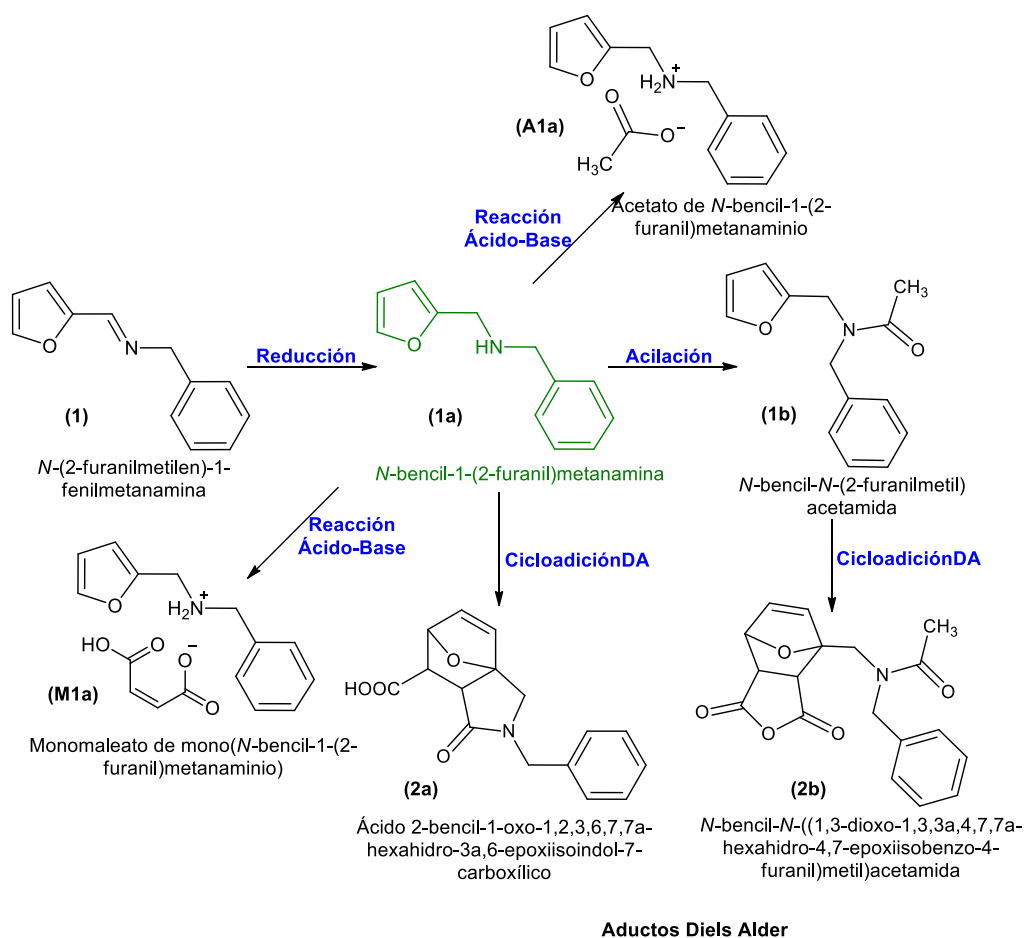


Figura 32. Moléculas sintetizadas y caracterizadas en el presente estudio.

4.1 *N*-(2-furanilmetilen)-1-fenilmetanamina (**1**)

Se verificó la síntesis del producto imina **1**, formado por condensación de furfuraldehído y bencilamina, mediante espectroscopia infrarroja. En el espectro infrarrojo del compuesto

(Figura 33) se identifica claramente el grupo funcional imina, como vibración de estiramiento del doble enlace carbono nitrógeno, en 1645 cm^{-1} . La comparación con los reactivos de partida permite establecer que los grupos funcionales éter (928 cm^{-1}), furano (3118 cm^{-1}) y fenil (3030 cm^{-1}) se encuentran presentes en el producto.

La siguiente etapa de síntesis total se realiza sin la purificación de este producto, por lo tanto la confirmación estructural se da por la obtención del derivado amino, el cual fue plenamente caracterizado.

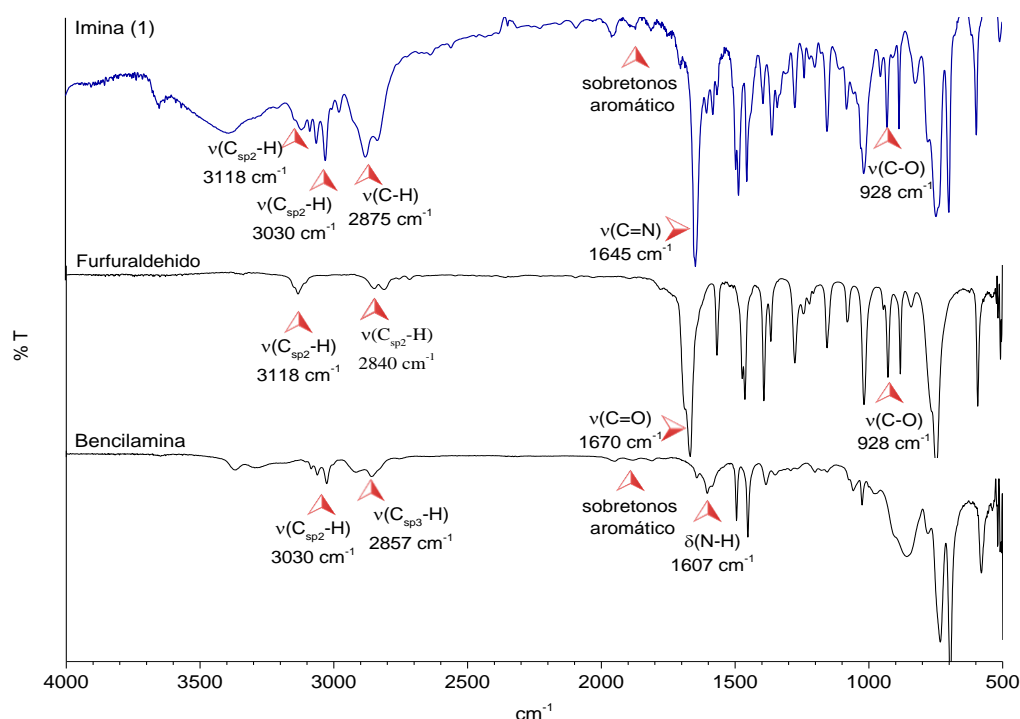


Figura 33. Comparativo de espectros FTIR de la imina **1** (arriba azul), furfuraldehído (centro), bencilamina (abajo).

4.2 *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**)

El producto amina **1a** se obtiene como un líquido amarillo brillante de olor irritante y fétido, con un peso molecular de 187.1 g/mol . Se logró su elucidación estructural experimentalmente mediante el análisis vibracional, el espectro de masas y los espectros de RMN ^1H y ^{13}C . El análisis vibracional se complementó con la correlación entre los espectros experimentales y los teóricos, así como con la utilización de tablas de asignaciones vibracionales para los diferentes grupos funcionales. Los espectros teóricos se

obtuvieron a partir de la estructura optimizada (Figura 34), la cual, en la configuración similar a la observada en el producto **2a** corresponde a un mínimo de energía modelado a nivel B3LYP/6-31G+(d).

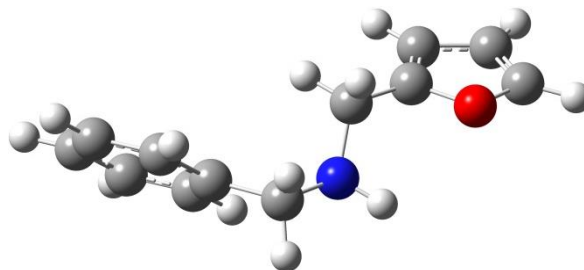


Figura 34. Estructura teórica de la amina **1a** optimizada con el método B3LYP/6-31G+(d).

En la Figura 35 se muestra una comparación entre los espectros vibracionales IR y Raman, tanto experimentales como teóricos, indicando las principales señales, y en la Tabla 1 del Anexo 1A se compila la información espectral experimental comparada con los resultados teóricos.

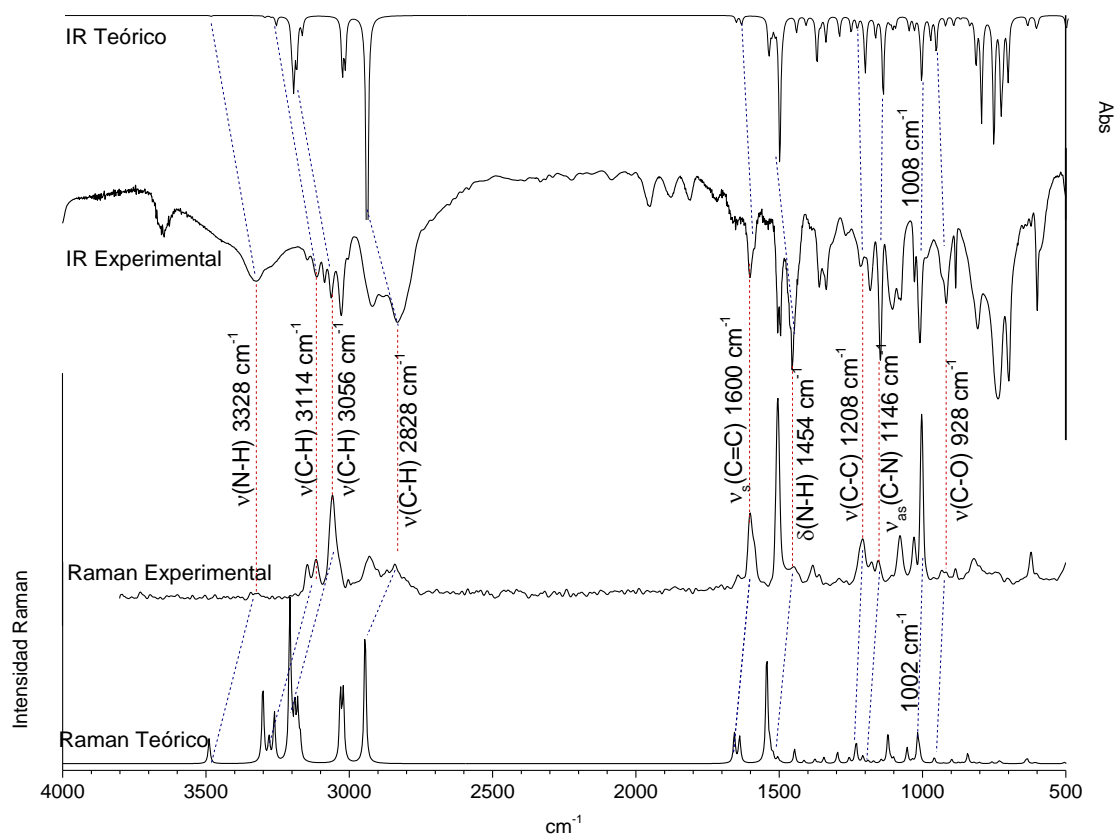


Figura 35. Correlación gráfica entre los espectros IR y Raman, tanto experimentales como teóricos, de la amina **1a**.

Los espectros muestran las señales de vibración características para los grupos funcionales amino secundario (1454 y 3328 cm^{-1}), metileno (2828 y 2929 cm^{-1}), anillo furano (3114 cm^{-1} y 1504 cm^{-1}) y anillo benceno (3056 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} y sobretonos entre 1700 - 2000 cm^{-1} en IR), confirmados por la correlación de posición e intensidad en IR y Raman. Teniendo en cuenta la información experimental se observa que los espectros teóricos presentan sobreestimación de los valores de frecuencias calculadas por encima de los 2500 cm^{-1} , y subestimación por debajo de 1700 cm^{-1} . Sin embargo, la media cuadrática de la diferencia (RMS) para el espectro IR es de 27.3 cm^{-1} y para el espectro Raman es de 24.4 cm^{-1} , los cuales se encuentran dentro del error razonable para estimación de vibraciones fundamentales ($35\pm 10\text{ cm}^{-1}$) [103].

El espectro de masas (Figura 36) muestra como pico base una señal con una relación $m/z = 91$, correspondiente al fragmento bencilo C_7H_7 , que concuerda con el fragmento mas abundante para este tipo de compuestos [104]. En general los fragmentos más abundantes corresponden al fraccionamiento del esqueleto carbonado, removiendo los anillos sustituyentes de la amina, a lado y lado de los carbonos metilénicos: $m/z = 119$ ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$, 13.2%), $m/z = 106$ ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}$, 28.5%), $m/z = 96$ ($\text{C}_5\text{H}_6\text{ON}$, 53.1%) y $m/z = 81$ ($\text{C}_5\text{H}_5\text{O}$, 81.8%). El ión molecular sigue la regla del nitrógeno, con una relación $m/z = 187$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$, 10%) y coincide con lo reportado por De Cesco *et. al.* [13].

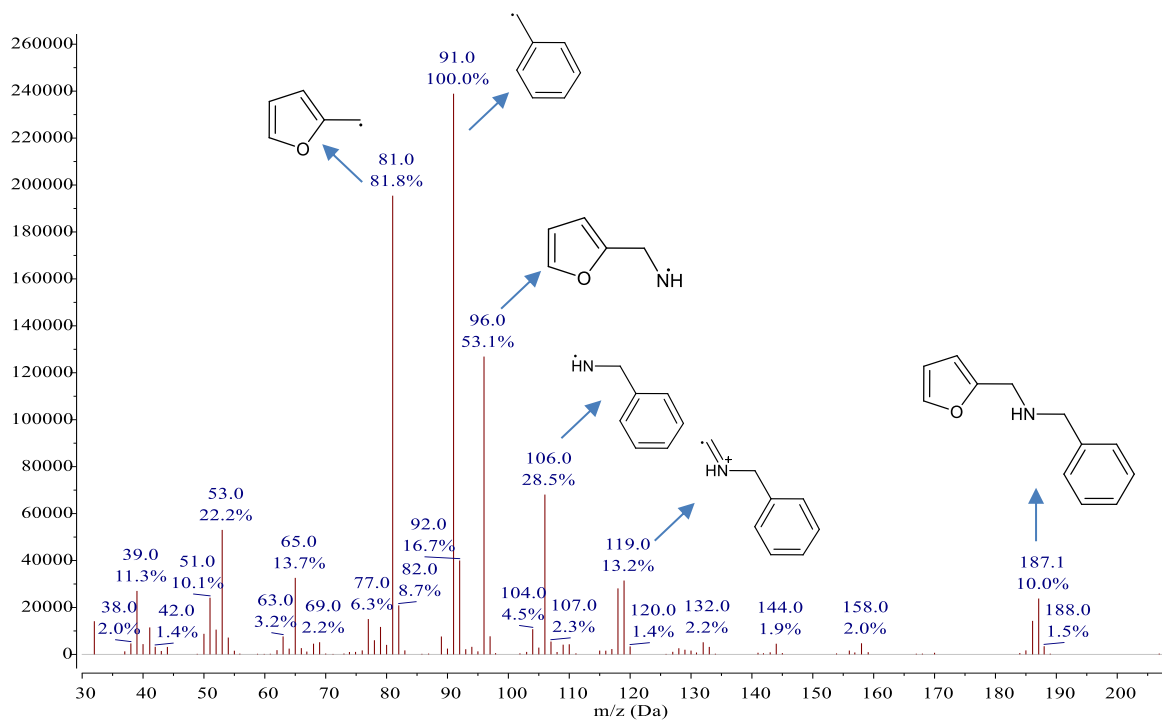


Figura 36. Espectro de masas de la amina **1a**.

La confirmación estructural de la amina **1a** se logró mediante el análisis de los espectros de RMN, como se muestra en la estructura de la Figura 37. El espectro de ^1H RMN (Figura 38) presenta los desplazamientos correspondientes a los protones aromáticos en 7.35 y 7.30 ppm, en forma de un singlete (un protón) y un doblete (cuatro protones, $J = 4.3$) respectivamente. En 7.23 ppm se presenta un multiplete que integra para un hidrógeno, el cual se atribuye al protón de la posición 1. En 6.29 y 6.17 ppm se observa un triplete y un doblete correspondientes a los hidrógenos restantes del anillo furano, acoplados entre sí ($J = 2.86$ Hz). En 3.77 ppm se muestra una señal singlete que integra para 4 protones, correspondiente a los hidrógenos metilénicos que se comportan como químicamente equivalentes en este caso. Finalmente, en 1.79 ppm se encuentra una señal ensanchada correspondiente al protón del grupo amino secundario.

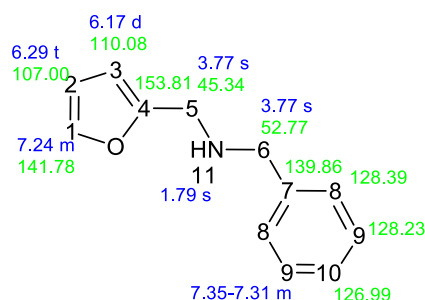


Figura 37. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) para la amina **1a**.

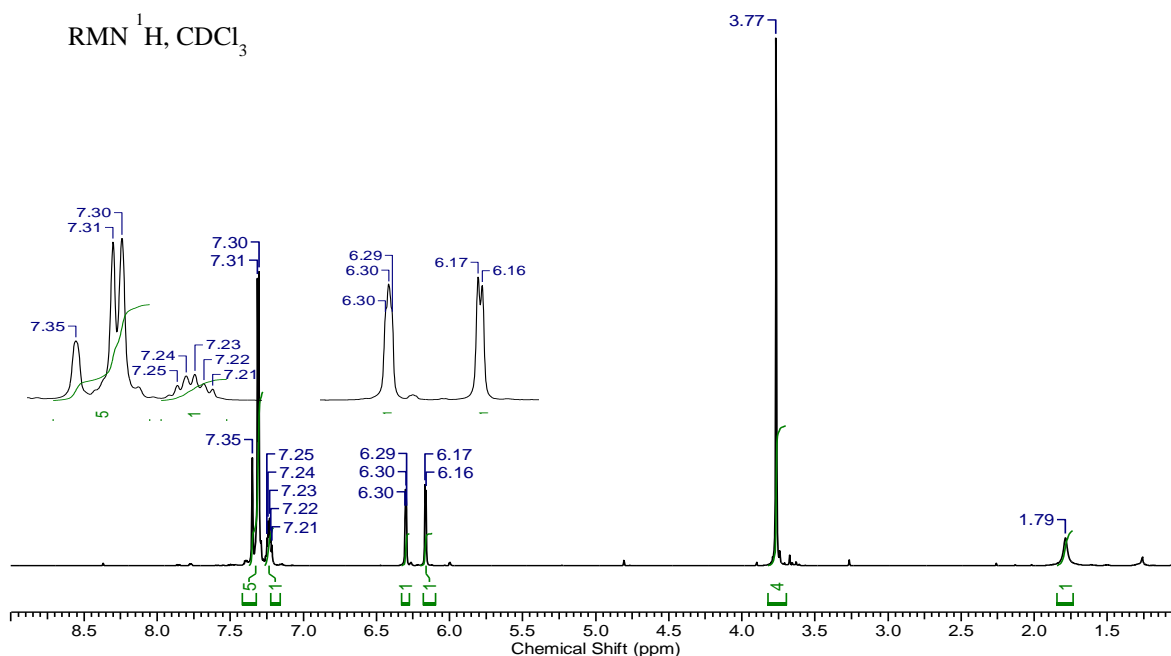


Figura 38. Espectro RMN ^1H de la amina **1a**.

En cuanto al espectro de RMN ^{13}C (Figura 39), en 141.78 ppm se observa la señal correspondiente al carbono en posición 1, unido al oxígeno del anillo. De igual forma, el desplazamiento químico en 153.81 ppm corresponde al carbono terciario sp^2 en posición 4, el cual presenta menor apantallamiento debido a la mayor anisotropía magnética del anillo furano respecto a la del anillo fenilo. En 110.08 y 107.00 ppm se observa la señal de los dos carbonos restantes del anillo furano. En cuanto al anillo benceno, en 139.86 ppm se presenta la señal correspondiente al carbono en posición 7, y en 128.39, 128.23 y 126.99 ppm, las señales de los cinco carbonos de tres diferentes ambientes, esperados para este tipo de estructura. Los carbonos metilénicos contiguos se asignan en 45.34 ppm para el carbono unido al furano, y 52.77 ppm para el carbono unido al anillo fenilo. Los desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C coinciden con lo reportado por De Cesco *et. al.* [13].

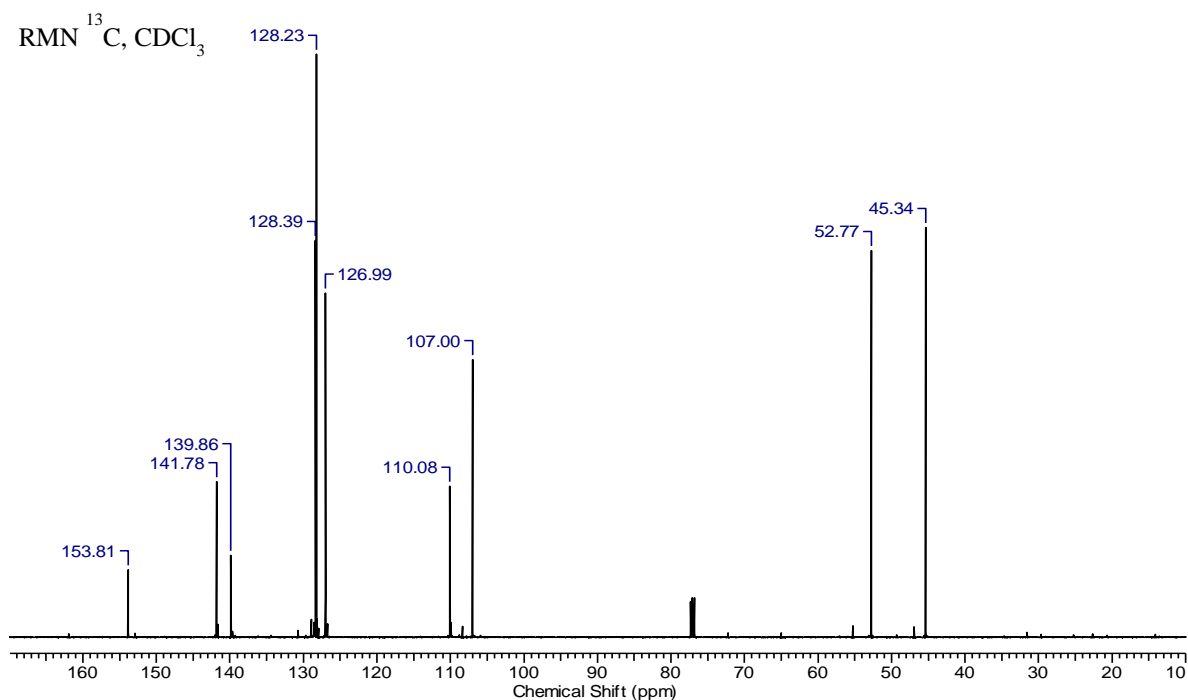


Figura 39. Espectro RMN ^{13}C de la amina **1a**.

4.3 Ácido 2-bencil-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisindol-7-carboxílico (**2a**)

El aducto de cicloadición DA **2a** se obtuvo como un polvo fino blanquecino de aspecto esponjoso, que mediante recristalización forma cristales traslucidos brillantes. El punto de fusión de la muestra cristalina es de 168°C y su análisis por DRX-sc permitió verificar la

estructura y configuración del aducto en la red cristalina. El compuesto pesa 285.29 g/mol y cristaliza en el grupo espacial monoclinico P 1 21/n 1 (14), con parámetros $a = 11.52 \text{ \AA}$, $b = 22.36 \text{ \AA}$, $c = 11.77 \text{ \AA}$, $\beta = 108.34^\circ$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y un volumen de celda = 2879.37 \AA^3 . La celda unitaria presenta 8 estructuras moleculares por celda ($z = 8$), con dos estructuras cristalográficamente no equivalentes ($z' = 2$). En la Tabla 4 se resumen los parámetros cristalográficos y de refinamiento del aducto **2a**. El patrón de difracción y algunos índices de Miller se adjuntan en el Anexo 1B.

Tabla 4. Resumen de los parámetros cristalinos y el refinamiento estructural de **2a**.

Formula	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄
Peso molecular/g mol⁻¹	285.29
Descripción del cristal	Blanco-transparente
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	P 1 21/n 1 (14)
a/Å	11.5235(4)
b/Å	22.3622(8)
c/Å	11.7723(4)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	108.349(4)
$\gamma/^\circ$	90
V/Å³	2879.37(18)
Z	8
Z'	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1.31614
T/K	293(2)
Radiación ($\lambda/\text{Å}$)	MoK α (0.71073)
Total de datos colectados	15854
Total de reflexiones	6306
Parámetros refinados	381
Nivel de ajuste	1.002
R, Rw (todos los datos)	0.0925, 0.1504
R, Rw ($I > 2\sigma(I)$)	0.0536, 0.1244

El cristal se encuentra formado por dos enantiómeros del aducto *exo* idénticos químicamente pero cristalográficamente diferentes. Estos se arreglan en dímeros centro-simétricos con sus respectivas contrapartidas racémicas, vinculados vía puentes de hidrógeno (Figura 40d-e). Los dímeros se acomodan de forma intercalada contrapuesta, formando planos que luego se unen por puentes de hidrógeno débiles, de la forma C-H \cdots O. En la celda unitaria (Figura 40c), se pueden distinguir dos “regiones” principales: por una parte está la zona en la que se encuentran los grupos carbonilos, carboxilos, y con ellos la estructura policíclica; y por otro lado, la región en que se orientan todos los anillos fenilo sustituyentes. En la Figura 40 se muestra el arreglo molecular en la fase cristalina.

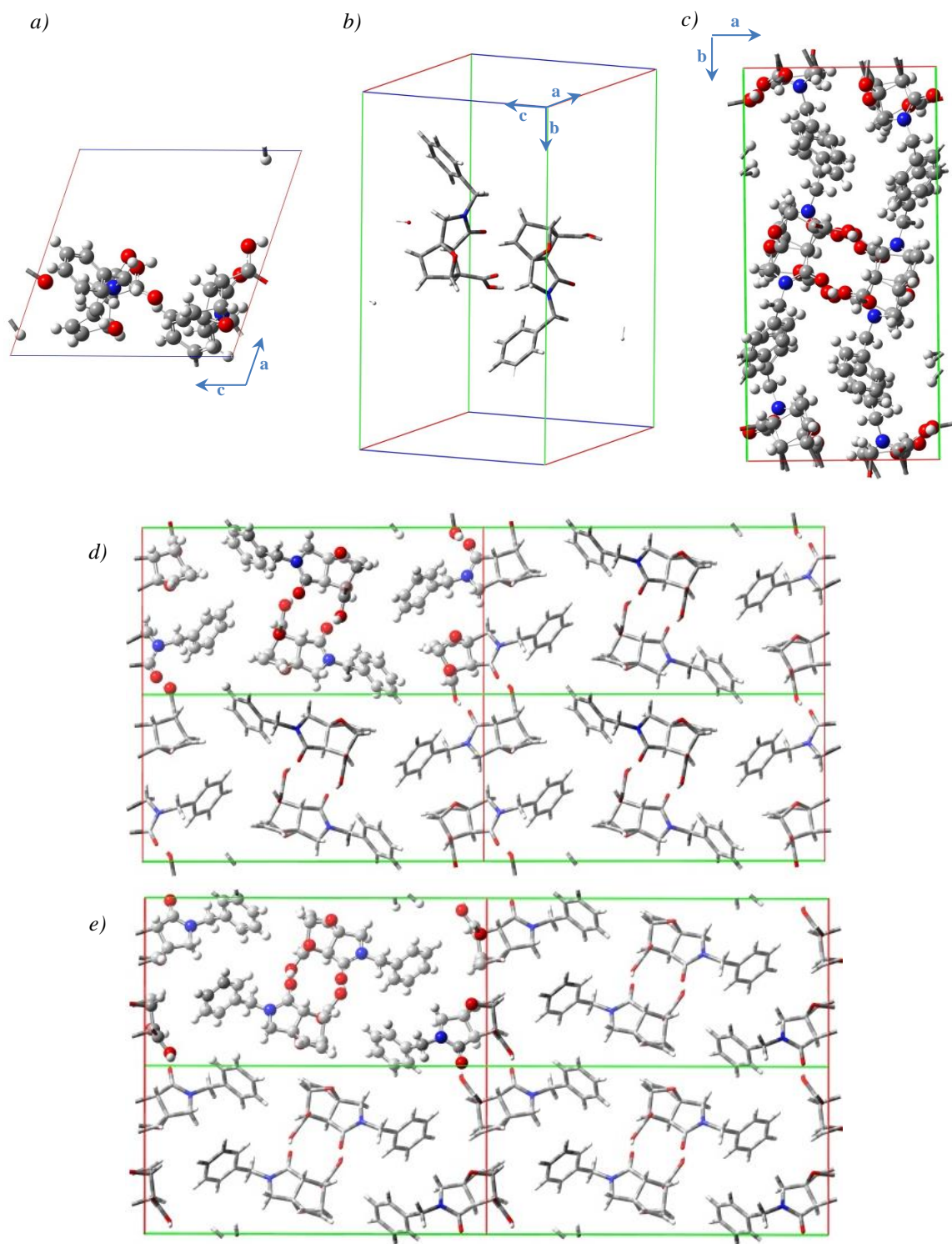


Figura 40. Estructura cristalina del aducto **2a**. **a)** celda con formula molecular en el plano (0-1-0), **b)** celda con formula molecular, **c)** celda unitaria, **d)** dímero orientación 1 en el plano (001), **e)** dímero orientación 2 en el plano (001).

El empaquetamiento molecular se estabiliza principalmente por dos tipos de interacciones intermoleculares:

- Los puentes de hidrógeno entre protón-donores y aceptores oxígeno, con una longitud de 1.825 y 1.819 Å, clasificados como enlaces moderados de naturaleza electrostática y con ángulos cercanos a la linealidad (175.2° y 176.1° respectivamente) [105].
- Los puentes de hidrógeno entre protón-donores carbono y aceptores oxígeno, con longitudes entre 2.51-2.58 Å, considerados interacciones electrostáticas débiles de dispersión. Estos enlaces presentan efectividad importante dado que interactúan en ángulo superior a 123° [105].

En la Figura 41 se muestran las interacciones en la celda cristalina⁵ y en la Tabla 5 se muestran las propiedades de los enlaces de hidrógeno.

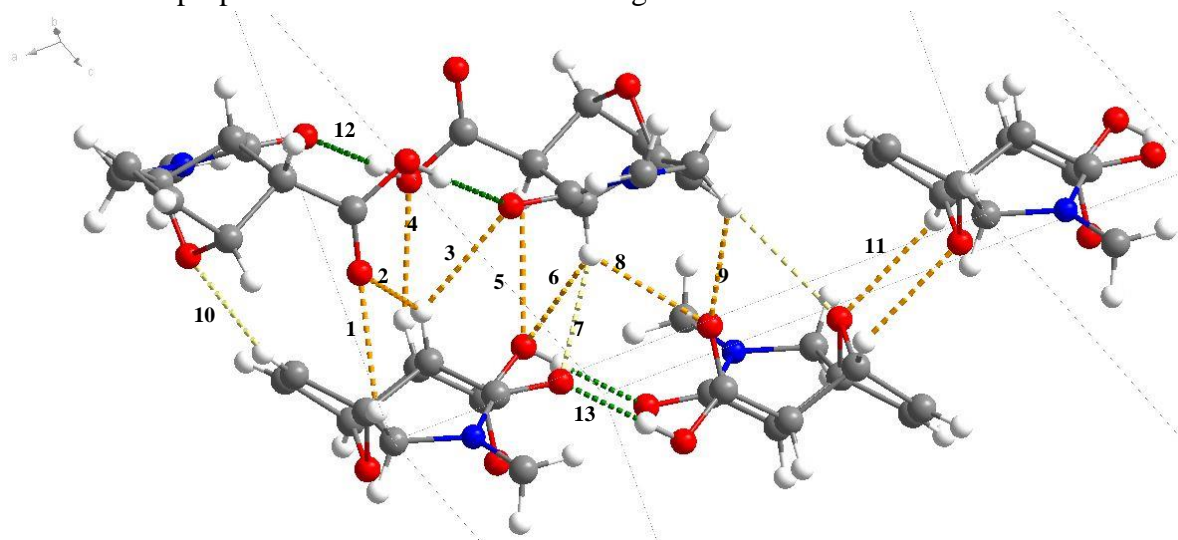


Figura 41. Fragmento cristalino con los puentes de hidrógeno. En verde los enlaces moderados y en amarillo los enlaces débiles.

Tabla 5. Enlaces de hidrogeno presentes en la estructura cristalina. D (donor), H (hidrogeno), A (Aceptor)

Enlace	Átomos D,H,A ⁶	Dist. D,H [Å]	Dist. H,A [Å]	Dist. D,A [Å]	Ángulo D,H,A [°]
1	C1I—H1I1—O2B	0.970	2.545	3.189	123.900
2	C1B—H1B—O2B	0.980	2.544	3.211	125.200
3	C1B—H1B—O2D	0.980	2.637	3.393	134.100
4	C1A—H1A—O2C	0.980	2.580	3.408	142.200
5	C2A—H2A—O1C	0.980	2.704	3.437	131.975
6	C2B—H2B—O1C	0.980	2.663	3.420	134.304
7	C2B—H2B—O1D	0.980	2.838	3.536	128.887

⁵ Los grupos fenilo se han removido para permitir la visualización de los enlaces de hidrogeno.

⁶ Codificación tomada del archivo CIF.

8	C2B—H2B—O1B	0.980	2.538	3.208	125.500
9	C2I—H2I2—O1B	0.970	2.508	3.161	124.600
10	C2D—H2D—O1A	0.930	2.858	3.768	166.525
11	C1F—H1F—O1A	0.980	2.566	3.256	127.500
12	O2C—H2C—O2D	0.820	1.825	2.643	175.200
13	O1C—H1C—O1D	0.820	1.820	2.639	176.100

Teniendo en cuenta el arreglo de las especies, se puede afirmar que el cristal está compuesto por una mezcla racémica. El acomodamiento estructural es favorecido por la formación de los dímeros, que enlazados con el oxígeno puente en posición contrapuesta, generan “piezas” que por su simetría son fácilmente acoplables. Esto les permite tener múltiples interacciones intermoleculares efectivas que le confieren mucha estabilidad a la estructura.

La formación de estructuras enantioméricas es posible porque el precursor **1a** posee la función amina con sustitución asimétrica, y libertad de rotación sobre los enlaces carbono-nitrógeno y carbono-anillo. Esta condición sumada a la inversión del nitrógeno, genera un equilibrio entre dos formas enantioméricas que se ven restringidas cuando el dienófilo se une al dieno. La cicloadición ocasiona que el carbono terciario sp^2 del furano se convierta en carbono sp^3 asimétrico y debido a que no hay una inducción de la quiralidad por parte de ninguno de los reactivos, se genera entonces una mezcla racémica (Figura 42).

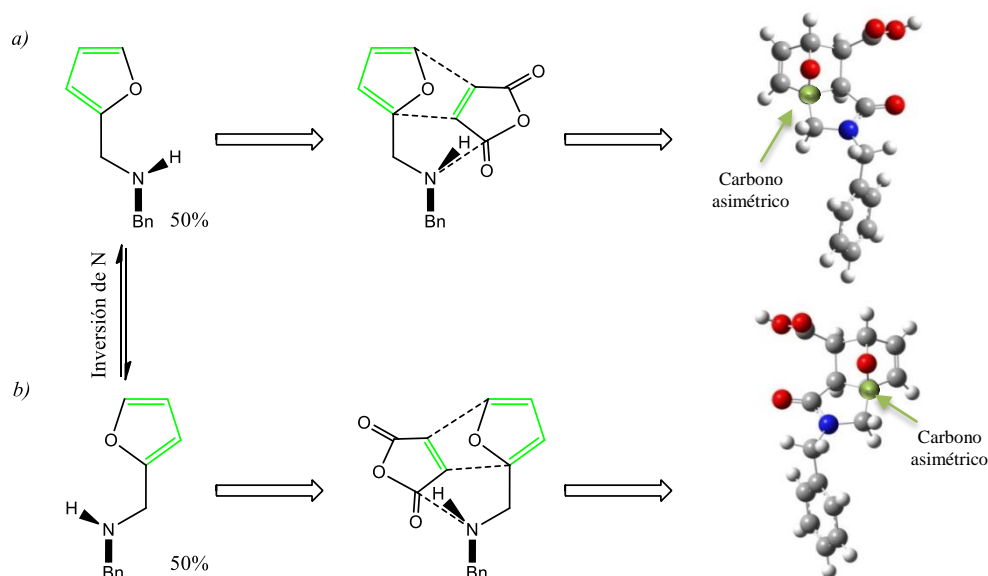


Figura 42. Estereoisómeros del producto **2a**. **a)** *S* ó *L* y **b)** *R* ó *D*, respecto al carbono asimétrico analizado⁷.

⁷ La estereoisomería se asignó según las reglas de *Cahn–Ingold–Prelog* [64]. Las estructuras presentadas no corresponden a estados de transición sino a diseños que pretenden explicar la configuración espacial que presentan los enantiómeros.

A partir de la conformación del enantiómero *S* en la celda cristalina (Figura 43), se realizó el modelamiento computacional. La estructura corresponde a un mínimo de energía optimizado a nivel B3LYP/6-31G+(d). En la Tabla 6 se presenta un comparativo estructural entre las medidas experimentales de DRX-sc y la estructura modelada.

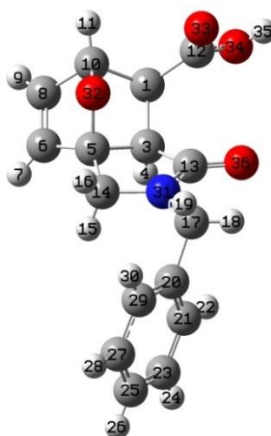


Figura 43. Estereoisómero experimental *S*, del aducto **2a**.

Tabla 6. Comparativo estructural de los isómeros *R* y *S* medidos experimentalmente, con la estructura modelada a nivel B3LYP/6-31G+(d). La longitud de enlace está dada en Angstroms y los ángulos en grados. Se resaltan en negrilla los parámetros estructurales que difieren entre las estructuras experimentales y con la estructura teórica.

Enlace-Ángulo	Experimental <i>R</i>	Experimental <i>S</i>	Diferencia entre <i>R-S</i>	Teórico	% Error	
					<i>R</i>	<i>S</i>
O34-H35	0.820	0.820	0.000	0.976	19,0	19,0
C12-O34	1.320	1.326	0.006	1.355	2,7	2,2
C12-O33	1.191	1.192	0.001	1.211	1,7	1,6
C12-C1	1.505	1.510	0.005	1.518	0,9	0,5
C1-H2	0.980	0.980	0.000	1.093	11,5	11,5
C3-H4	0.980	0.980	0.000	1.095	11,7	11,7
C10-H11	0.979	0.980	0.001	1.089	11,2	11,1
C10-O32	1.437	1.439	0.002	1.433	0,3	0,4
C8-H9	0.929	0.928	0.001	1.084	16,7	16,8
C6-H7	0.929	0.930	0.001	1.084	16,7	16,6
C5-O32	1.445	1.450	0.005	1.440	0,3	0,7
C14-H15	0.970	0.969	0.001	1.099	13,3	13,4
C14-H16	0.970	0.970	0.000	1.096	13,0	13,0
C14-N31	1.461	1.465	0.004	1.464	0,2	0,1
C13-O36	1.228	1.228	0.000	1.225	0,2	0,2
C13-N31	1.342	1.351	0.009	1.372	2,2	1,6
N31-C17	1.455	1.444	0.011	1.456	0,1	0,8
C17-H18	0.970	0.970	0.000	1.094	12,8	12,8
C17-H19	0.970	0.969	0.001	1.098	13,2	13,3

C20-C21	1.365	1.380	0.015	1.403	2,8	1,7
C21-C23	1.385	1.372	0.013	1.395	0,7	1,7
C23-C25	1.331	1.360	0.029	1.399	5,1	2,9
C _{sp2} -H	0.93	0.93	0.00	1.087	16,9	16,9
C12-O34-H35	109.46	109.48	0.02	107.19	2,1	2,1
O33-C12-O34	122.82	123.21	0.39	123.06	0,2	0,1
C1-C12-O34	124.76	124.49	0.27	110.85	11,1	11,0
C1-C10-H11	115.05	115.10	0.05	115.28	0,2	0,2
C10-C8-H9	126.78	126.87	0.09	125.56	1,0	1,0
C8-C6-H7	127.47	127.34	0.13	128.82	1,1	1,2
O32-C10-H11	114.98	115.13	0.15	110.77	3,7	3,8
O32-C5-C14	110.14	110.68	0.54	110.66	0,5	0,0
H16-C14-H15	109.15	109.19	0.04	108.53	0,6	0,6
N31-C17-C20	110.78	112.90	2.12	113.39	2,4	0,4
C3-C13-O36	126.40	126.69	0.29	126.71	0,2	0,0
C1-C12-O34-H35	172.68	164.85	7.83	174.84	1,3	6,1
C10-C1-C12-O33	30.69	19.00	11.69	22.33	27,2	17,5
H9-C8-C6-H7	0.76	0.59	0.17	0.35	53,9	40,7
C5-C14-N31-C13	14.64	13.21	1.43	12.83	12,4	2,9
N31-C17-C20-C21	67.46	40.18	27.28	62.08	8,0	54,5
H2-C1-C10-H11	83.15	84.98	1.83	88.76	5.61	3.78

En términos generales el modelo computacional describe muy bien la estructura de la molécula. La mayor discrepancia se encuentra en los enlaces C-H, cuya longitud es sobreestimada en cerca de 0.2 Å. Se debe tener en cuenta que el modelamiento se realiza en fase gaseosa, mientras que los valores experimentales corresponden a una estructura cristalina. En fase condensada, los puentes de hidrógeno y las interacciones electrostáticas de la red, modifican sutilmente la estructura molecular para lograr el acomodamiento que genere interacciones estabilizantes más efectivas. En este caso, el ángulo de enlace formado entre el OH de la función carboxilo y el carbono del anillo se incrementa cerca de 8°, doblándose hacia arriba. El ángulo de torsión del mismo grupo y del carbonilo de la función, es diferente en los isómeros por $\approx 12^\circ$, lo que significa que la dimerización requiere la torsión del grupo funcional para generar los puentes de hidrógeno O-H \cdots O. Dicha torsión se compensa por las interacciones C-H \cdots O generadas con los otros dímeros en el empaquetamiento. Paralelamente, el ángulo formado entre el oxígeno puente y el protón 11 se abre aproximadamente 5°, lo que obedece a los puentes de hidrógeno que generan dos moléculas cuando se enlazan por esos dos puntos.

También se evidencia la disminución en la planaridad del doble enlace C8-C6 pasando de 0.3 a 0.6-0.7° de ángulo diedro. El anillo de 5 miembros aumenta su distorsión sobre el C14 en cerca de 2° de apertura, lo que ocasiona también el acortamiento del enlace N31-C13, provocando otra diferencia estructural entre los enantiómeros.

Por su parte, el análisis de RMN permitió verificar los diferentes desplazamientos químicos que presenta la estructura, los cuales se muestran en la Figura 44. En el espectro RMN ^1H (Figura 45), los hidrógenos de las posiciones b y c se aprecian como dos señales acopladas formando dobletes en 2.96 y 2.83 ppm ($J = 9.04$ Hz). Los protones metilénicos en 3.87 y 3.63 ppm corresponden a la posición 5 y se desdoblan y acoplan con una constante $J = 12$ Hz. Las señales de protones metilénicos en 4.57 y 4.50 ppm se dividen en dobletes con constantes de acoplamiento $J = 15.07$ Hz (protones de posición 6).

Chemical structure of 11-oxo-12-phenyl-12H-benzodiazepine-12H-d11. The structure shows a benzodiazepine core with a carbonyl group at position 11 and a phenyl ring at position 12. The 12H atoms are labeled with their corresponding 11D NMR chemical shifts in ppm:

- 1: 6.41 dd
- 2: 5.21 d
- 3: 6.45 d
- 4: 3.87 d y
- 5: 3.63 d
- 6: 4.57 d y
- 7: 4.50 d
- 8: 129.4
- 9: 128.4
- 10: 128.3
- 11: 10.42 s
- 12: 173.5
- 13: 173.3
- 14: 136.1
- 15: 135.5
- 16: 137.6
- 17: 89.4
- 18: 46.3
- 19: 47.4
- 20: 82.8
- 21: 51.4
- 22: 2.96 d
- 23: 2.83 d

⁸ Ángulos medidos en la estructura cristalina de los enantiómeros *R* y *S* respectivamente. Para el isómero *endo* el ángulo diedro calculado entre esos protones es de 37.7°.

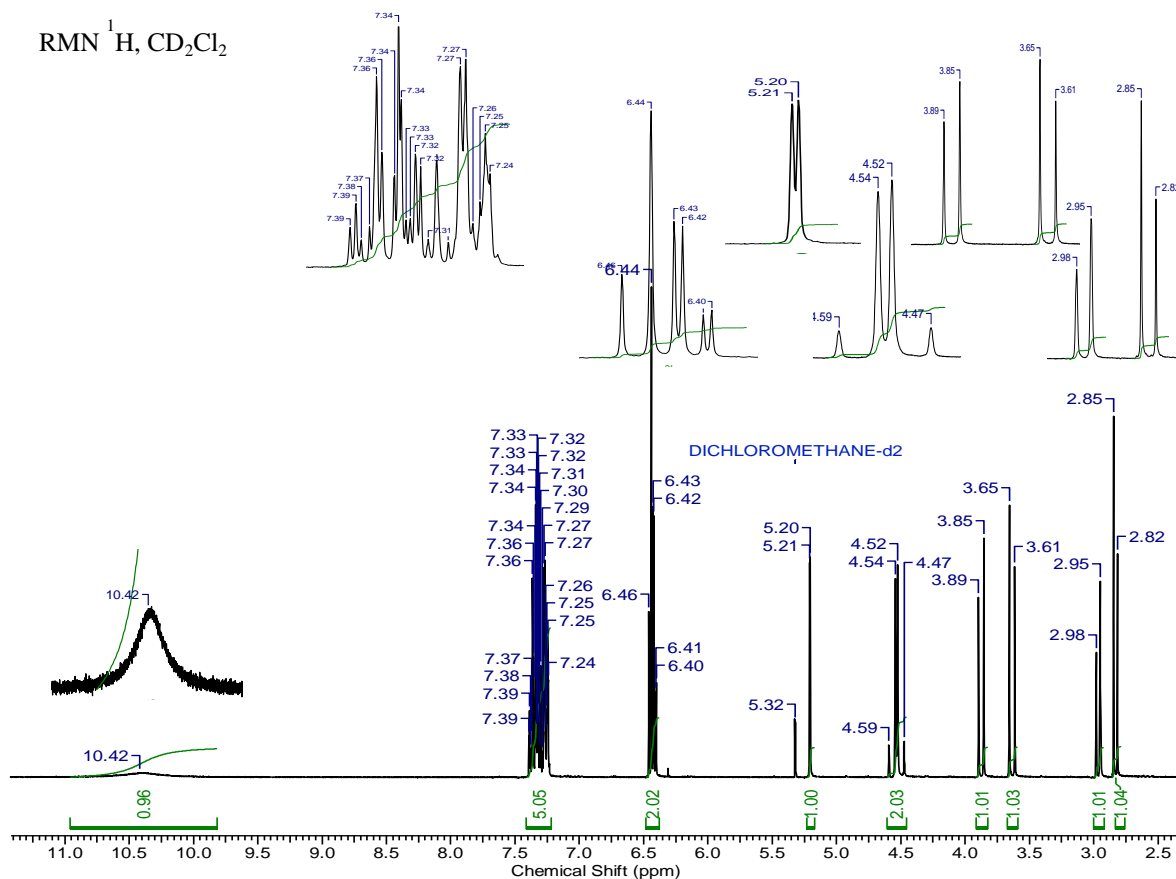


Figura 45. Espectro RMN ^1H del aducto **2a**.

El espectro de RMN ^{13}C (Figura 46) muestra los desplazamientos químicos para los carbonos carbonílicos en 173.5 y 173.3 ppm para el ácido carboxílico (a) y la función amida (d) respectivamente. Luego se encuentran los carbonos metino en 135.5 y 137.6 ppm, seguidos de los carbonos fenilo entre 136.1 y 128.3 para el más apantallado. En 89.4 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono cuaternario en posición 4 y en 82.8 ppm su análogo terciario en posición 1.

Los carbonos en posición b y c se localizan en 51.4 y 46.3 ppm respectivamente y los carbonos metilénicos en 49.1 y 47.4 ppm para las posiciones 5 y 6 respectivamente. Los desplazamientos y la correlación protón-carbono se analizaron a partir de los espectros bidimensionales COSY y HMQC, que se consignan en el Anexo 1B. Los desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C coinciden con lo reportado por varios autores [8, 9, 13].

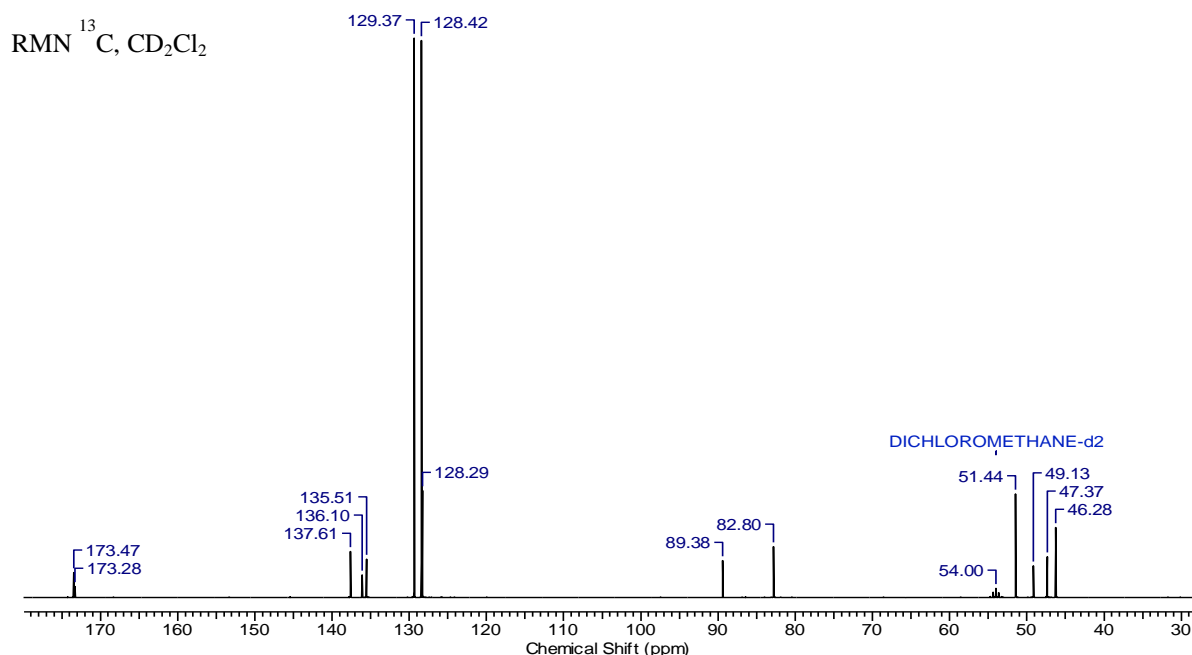


Figura 46. Espectro RMN ^{13}C del aducto **2a**.

El análisis vibracional del aducto **2a** se realizó a partir de los espectros Infrarrojo y Raman experimentales y teóricos, como se muestra en la Figura 47. Los espectros teóricos predicen en buena medida el perfil espectral y las vibraciones características de los estiramientos C-H simétrico y asimétrico para el grupo funcional metileno (2920 cm^{-1} y 2975 cm^{-1}); los estiramientos C-H y C=C metino (3131 y 1562 cm^{-1}), el estiramiento asimétrico de éter puente (841 cm^{-1}); los estiramientos C-H y C=C del anillo fenilo (3048 y 1605 cm^{-1}), confirmados por la correlación de posición e intensidad en IR y Raman.

Los modos vibracionales de estiramiento de los grupos carbonilo (1663 cm^{-1}), carboxilo (1737 cm^{-1}) y O-H, son sobreestimados teóricamente debido a que el modelo computacional no tiene en cuenta la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares. En el caso del estiramiento O-H, esta interacción genera un complejo patrón de vibraciones que se observa como una señal ancha que solapa las demás señales en la región entre 2800 - 3200 cm^{-1} [106]. El valor RMS para el espectro IR es de 33 cm^{-1} y para el espectro Raman es de 38 cm^{-1} (Tabla 3, Anexo 1B). En este caso se aprecia que el error en las predicciones es considerable, debido principalmente a las señales entre 1230 - 500 cm^{-1} , cuyos valores son muy cercanos a las medidas experimentales, pero la corrección los desvía significativamente del valor real, aumentando así la media del error.

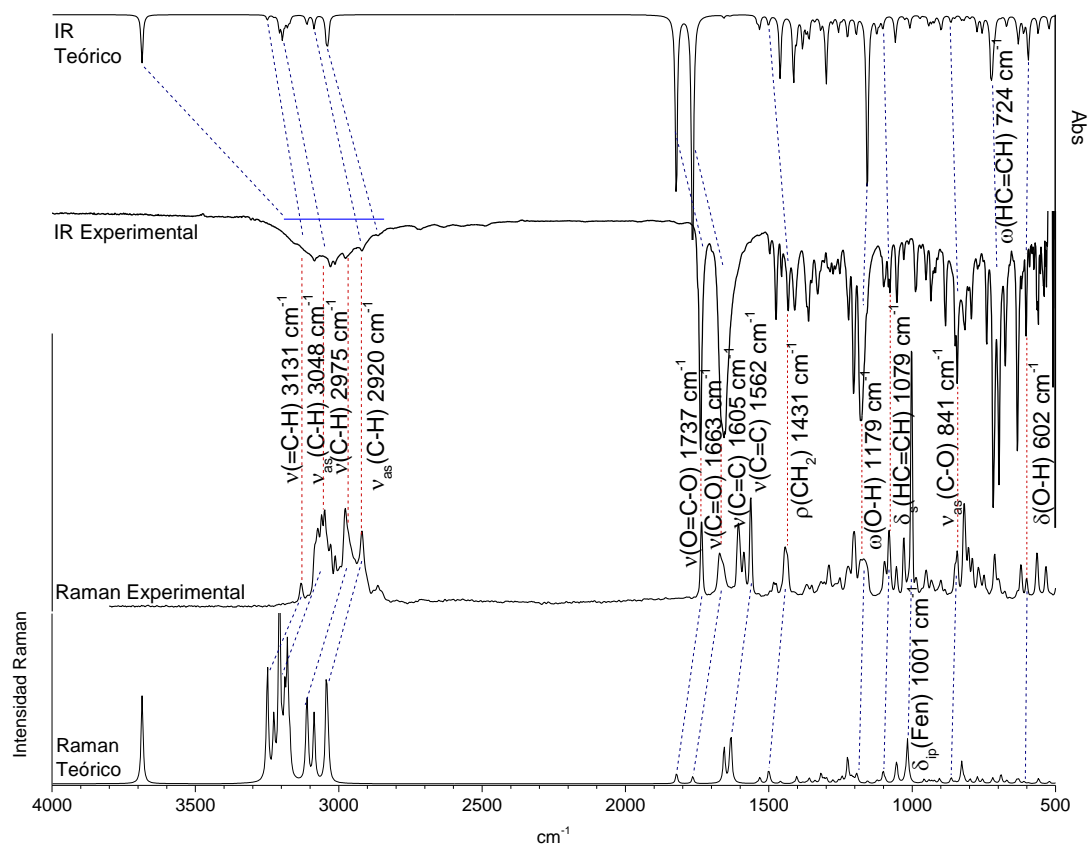


Figura 47. Correlación gráfica entre los espectros IR y Raman, tanto experimentales como teóricos, del aducto **2a**.

4.4 Monomaleato de mono(*N*-bencil-1-(2-furanyl)metanaminio) (**M1a**)

El compuesto es un sólido de color beige brillante y de olor dulce, que por recristalización genera cristales blanquecinos de aspecto frágil. El punto de fusión de la muestra cristalina es de 156 °C.⁹ El análisis vibracional se realizó a partir de la comparación de los espectros experimentales de Infrarrojo y Raman (ver Figura 48).

⁹ Determinado por TGA-DSC.

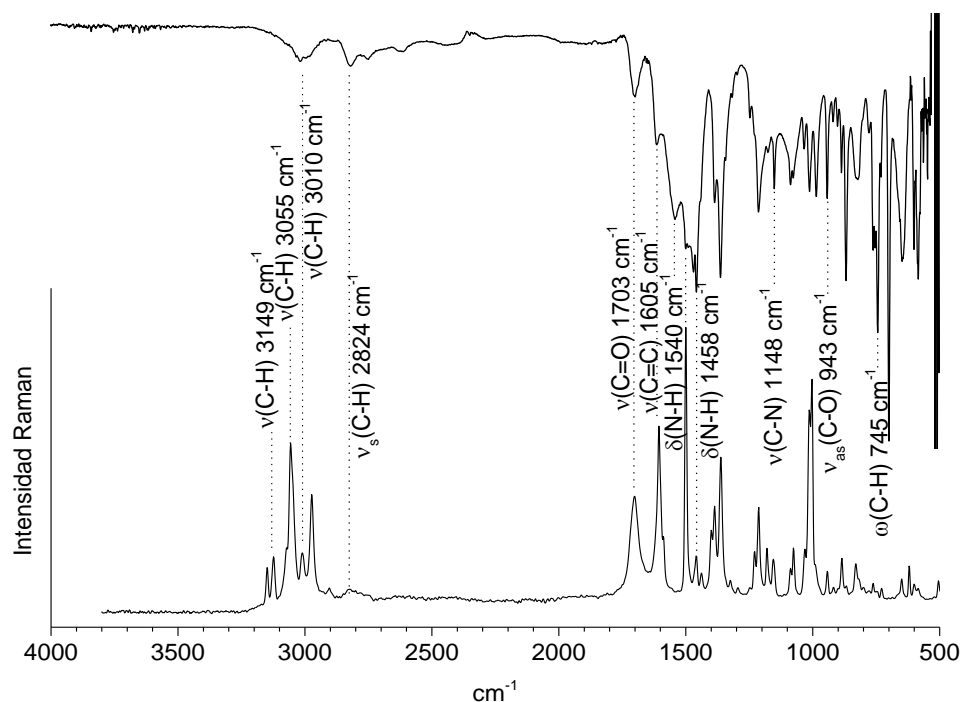


Figura 48. Correlación de espectros Infrarrojo y Raman experimentales, del compuesto **M1a**.

El comparativo espectral permite identificar las vibraciones de estiramiento C-H de los grupos funcionales furil (3149 cm^{-1}), fenilo (3055 cm^{-1}), metileno (2824 cm^{-1}) y de la estructura maléica (3010 cm^{-1}). La señal de estiramiento asimétrico C=C del anillo fenilo aparece en 1605 cm^{-1} y del anillo furano en 1500 cm^{-1} . En 1703 cm^{-1} aparece una señal inusualmente débil en IR que se atribuye al estiramiento de los carbonilos del ácido maléico, afectados por la interacción iónica de la estructura con la amina. En 1458 y 1540 cm^{-1} se muestran dos señales intensas correspondientes a la flexión N-H, que no presentan actividad Raman. Los estiramientos C-N y C-O presentan señales en 1148 y 943 cm^{-1} y el aleteo de los enlaces C-H de los anillos aromáticos presenta una señal compuesta en 745 cm^{-1} . En la Tabla 4 del Anexo 1C se listan otras asignaciones vibracionales.

La elucidación estructural se llevó a cabo a partir de los espectros RMN. En la Figura 49 se presenta la estructura construida a partir de las asignaciones de los desplazamientos químicos.

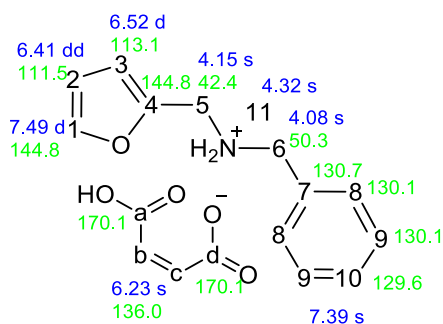


Figura 49. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) para el producto **M1a**.

El espectro RMN ^1H (Figura 50) presenta los desplazamientos en 7.49, 6.52 y 6.41 ppm correspondientes a los protones furánicos, con acoplamiento entre las señales de las posiciones 1-2 ($J = 1.8 \text{ Hz.}$) y 2-3 ($J = 3.21 \text{ Hz.}$). Los protones fenílicos se presentan como un singlete ensanchado en 7.39 ppm que integra para 5 protones. La señal singlete intensa en 6.23 ppm integra para dos protones y corresponde a los hidrógenos en b y c del ácido maléico. La interacción iónica ocasiona la distinción de los protones metilénicos de las posiciones 5 y 6, en dos señales singlete en 4.15 y 4.08 ppm.

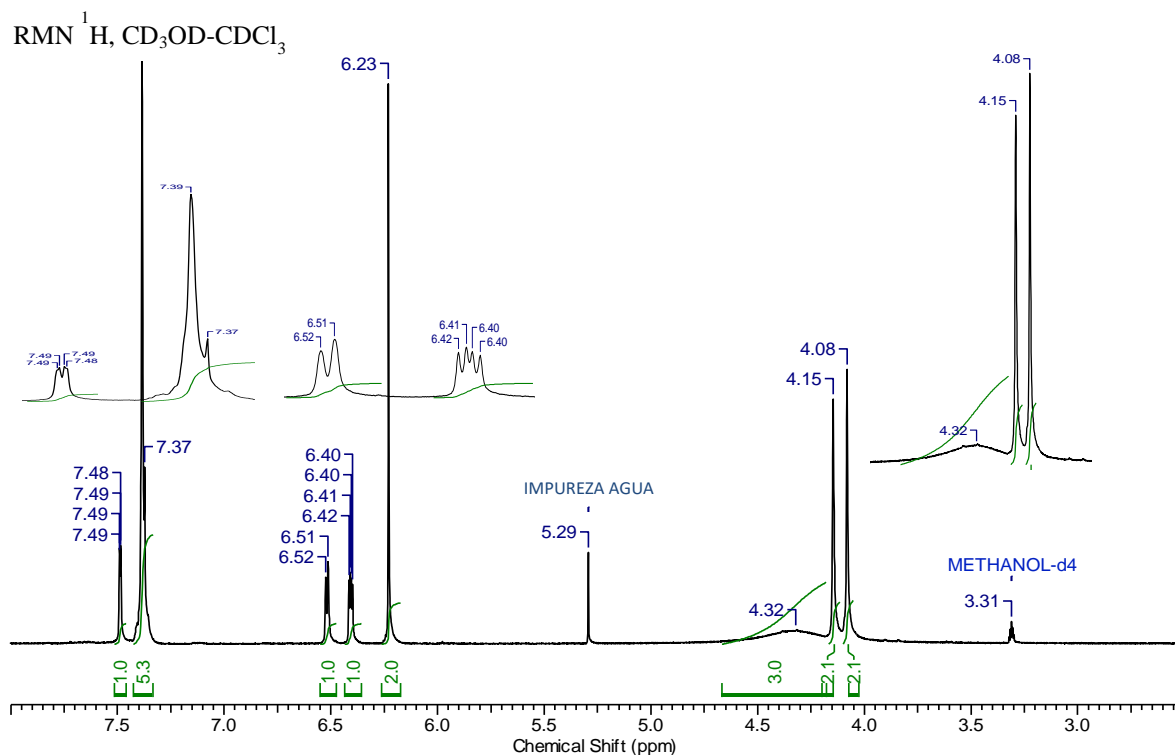


Figura 50. Espectro RMN ^1H del producto **M1a**.

Finalmente, la señal en 4.32 ppm integra para tres protones y se atribuye a los protones ácidos y el protón de la amina, entendiéndose de esta forma que el peso molecular sería de 303 g/mol. Esta información no se logró corroborar por análisis CG-EM debido a que la sustancia se descompone en la cromatografía y se obtiene la elución independiente de la amina y el ácido maléico.

El análisis RMN ^{13}C (Figura 51) presenta los desplazamientos químicos para los carbonos carboxílicos en 170.1 ppm y los carbonos del anillo fenilo en 130.7-129.6 ppm según lo esperado para estos grupos funcionales. En 144.8 ppm se presentan dos señales atribuidas a los carbonos en posiciones 1 y 4 del anillo furano; en 113.1 y 111.5 ppm se presentan las señales de los carbonos restantes del anillo, de las posiciones 3 y 2 respectivamente. Los carbonos metilénicos se presentan en 42.4 y 50.3 ppm para las posiciones 5 y 6, asignados con base en el análisis HMBC (Anexo 1C).

Finalmente, en 136 ppm se localiza una señal característica para los dos carbonos de la insaturación del ácido maléico (posiciones b y c). Las asignaciones son respaldadas por los análisis bidimensionales consignados en el anexo. Actualmente el patrón de difracción de un monocristal de la muestra se encuentra en refinamiento, con lo cual se logrará complementar la caracterización y se podrá establecer el peso molecular y el arreglo estructural que permite la unión del diácido con la amina secundaria.

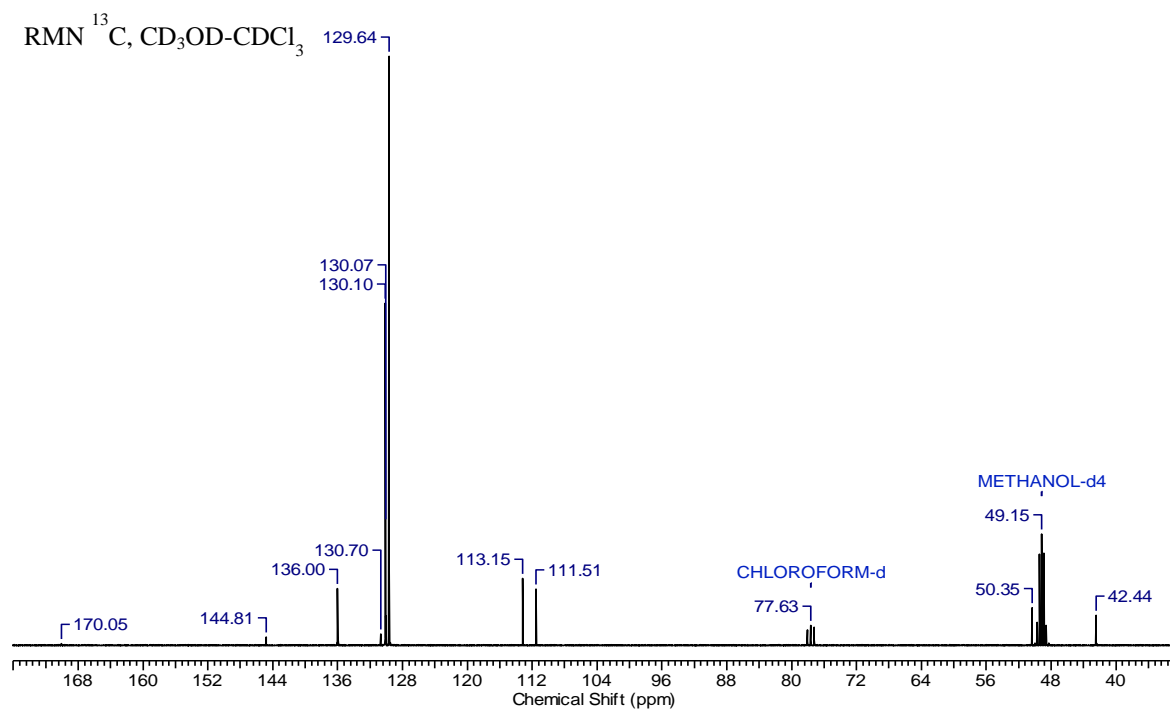


Figura 51. Espectro RMN ^{13}C del producto **M1a**.

4.5 *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida (**1b**)

La amida **1b** obtenida por acilación de la amina **1a**, es un líquido de aroma afrutado suave, de color amarillo naranja brillante. El estudio vibracional se realizó a partir de los espectros IR y Raman experimentales y teóricos. En el comparativo de espectros (ver Figura 52) se observan las señales correspondientes a las vibraciones de estiramiento C-H de los grupos funcionales furano (3120 cm^{-1}), fenilo (3056 cm^{-1}), metileno (2933 cm^{-1}), y el estiramiento asimétrico de los protones del grupo metilo (3006 cm^{-1}). También se encuentran las señales de estiramiento del grupo carbonilo (1644 cm^{-1}) y de los dobles enlaces C=C del anillo fenilo (1604 cm^{-1}) y furano (1505 cm^{-1}). En la región de la huella dactilar se encuentran las señales de estiramiento C-N amida (1420 cm^{-1}), twisting CH_2 (1250 cm^{-1}) y tijereteo sobre el doble enlace no sustituido del furano (1077 cm^{-1}). La deformación asimétrica en el plano, característica del anillo fenilo, se muestra como una señal intensa en Raman, en 1000 cm^{-1} . Los espectros teóricos describen muy bien el perfil espectral y las señales vibracionales de la estructura, con un RMS de 22 cm^{-1} para IR y 20 cm^{-1} para Raman (Tabla 5, Anexo 1D).

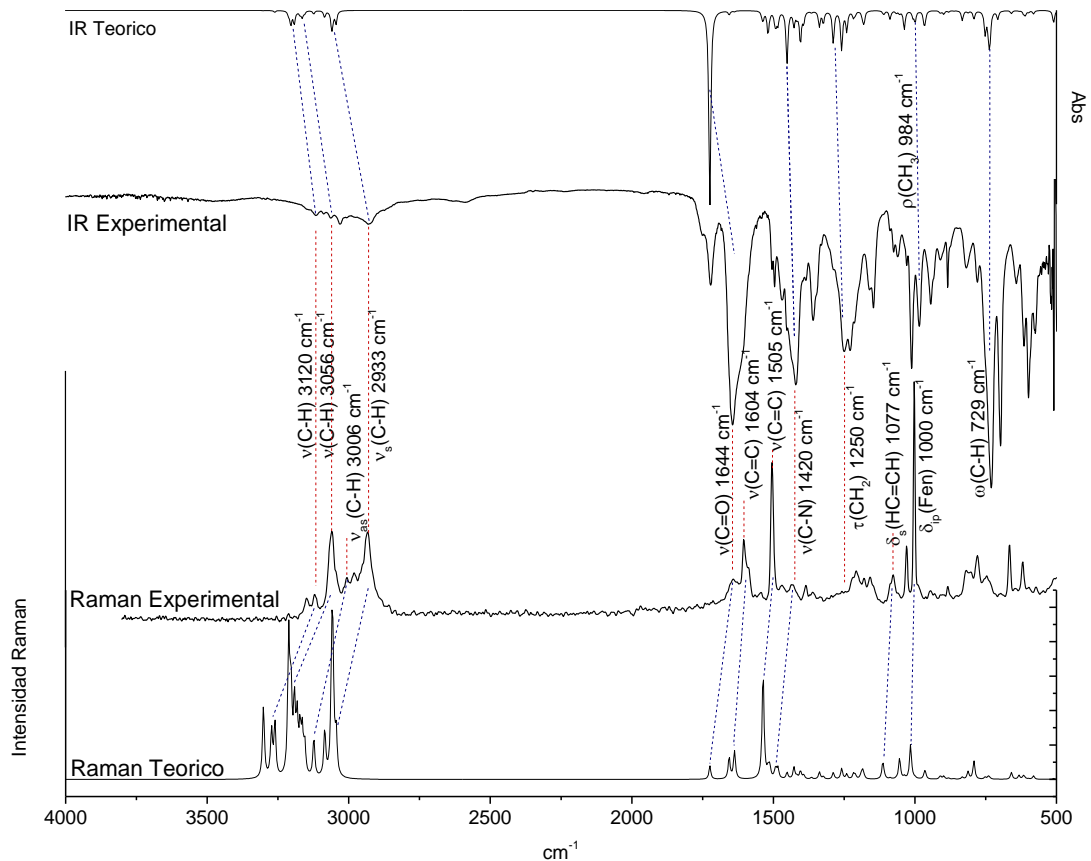


Figura 52. Correlación de espectros IR y Raman, experimentales y teóricos de la amida **1b**.

La determinación del peso molecular del compuesto se realizó empleando espectrometría de masas. El espectro de masas del compuesto (Figura 53) muestra un ión molecular que obedece a la regla del nitrógeno, con una relación $m/z = 229.1$ ($C_{14}H_{15}O_2N$, 3.6%), y que coincide con el peso molecular. El fragmento más abundante corresponde al grupo furfurilamin $m/z = 96$ (C_5H_6NO , 100%), sin protones en el átomo de nitrógeno. La ruptura de la molécula se da sobre la sustitución del nitrógeno, encontrándose fragmentos con los anillos furano y fenilo como furfurilamida $m/z = 138$ ($C_7H_8NO_2$, 43%), bencilamida $m/z = 148$ ($C_9H_{10}NO$, 16%), bencilamin $m/z = 106$ (C_7H_8N , 37%), furfuril $m/z = 81$ (C_5H_5O , 20%) y bencil $m/z = 91$ (C_7H_7 , 30%). También se observa el fragmento por pérdida del acetilo $m/z = 43$ (C_2H_3O , 28.9%).

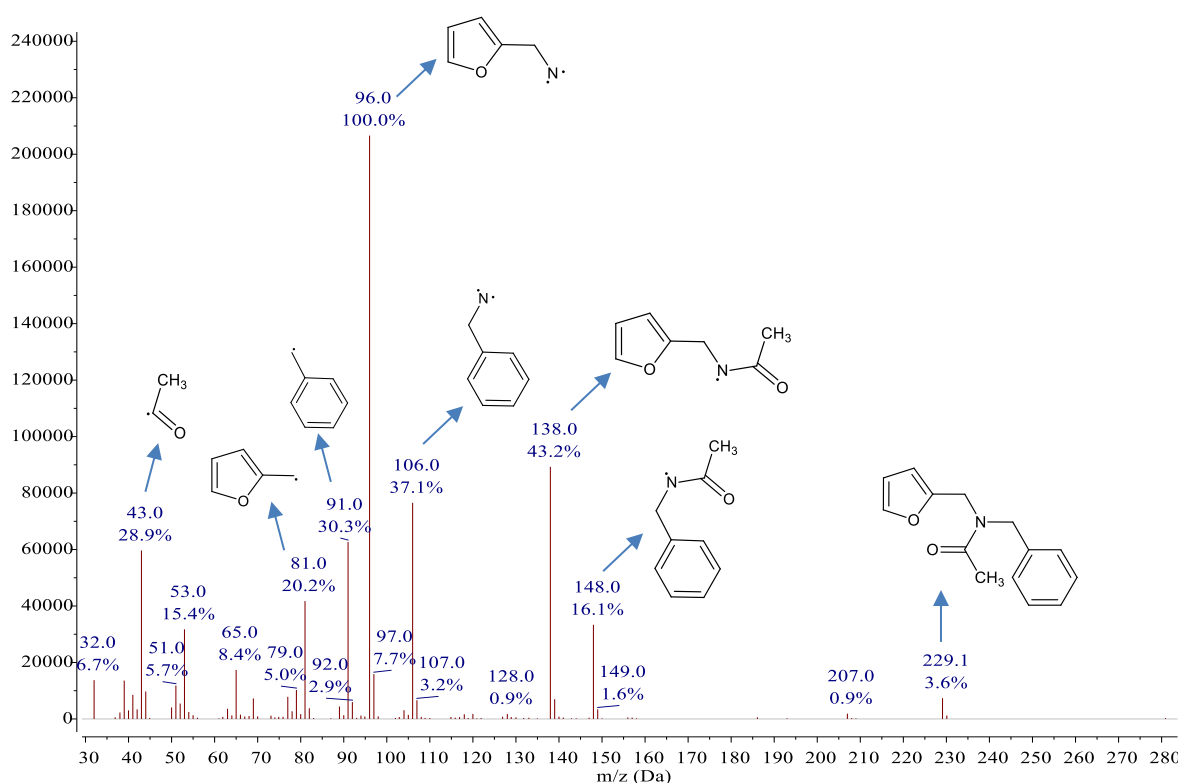


Figura 53. Espectro de masas de la amida **1b**.

La confirmación estructural se logró mediante el análisis RMN. Los espectros de RMN 1H y ^{13}C se muestran en las Figuras 54 y 55. El espectro RMN 1H presenta complejidad en las señales lo cual genera que sea ambigua la integración y la asignación de multipletes. En el caso de los protones en posiciones 2 y 3 de la estructura, se presenta la duplicación de los desplazamientos en 3.35, 3.32 ppm, y 6.24, 6.19 ppm. El espectro de RMN ^{13}C presenta duplicación de las señales para los diferentes ambientes químicos, lo cual indica que la muestra se encuentra compuesta por una mezcla de isómeros.

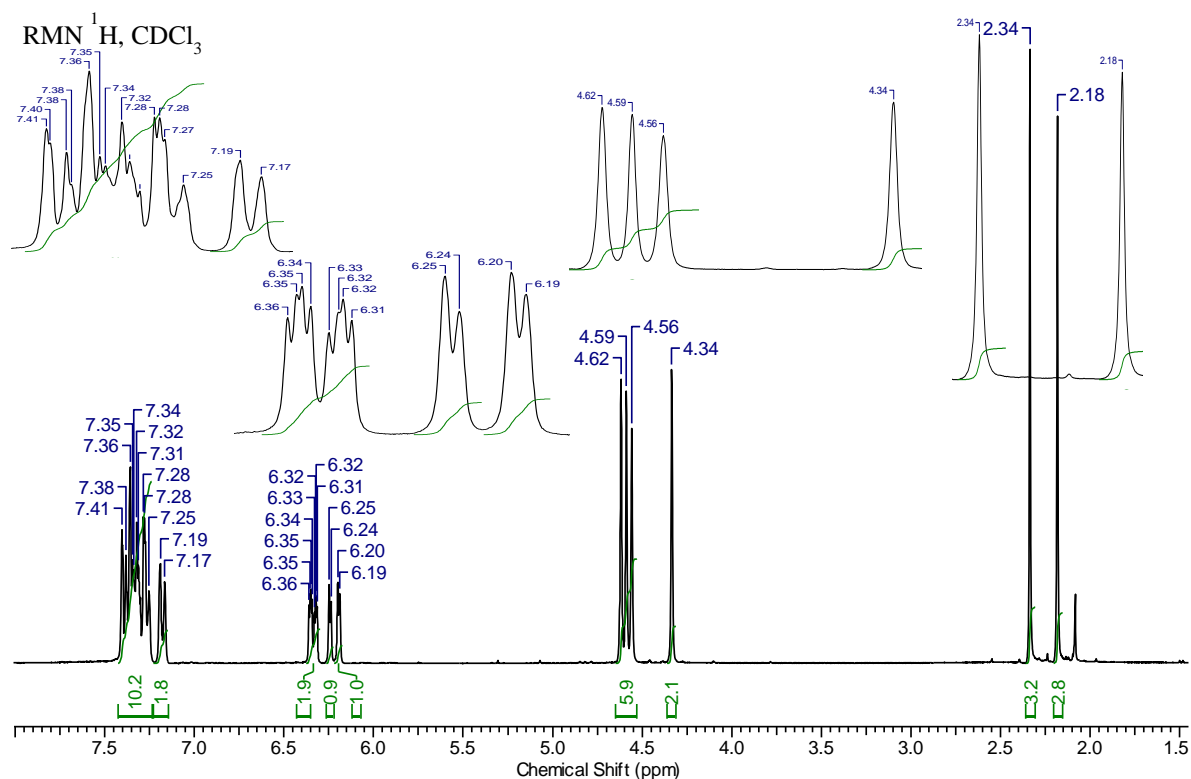


Figura 54. Espectro RMN ^1H de la amida **1b**.

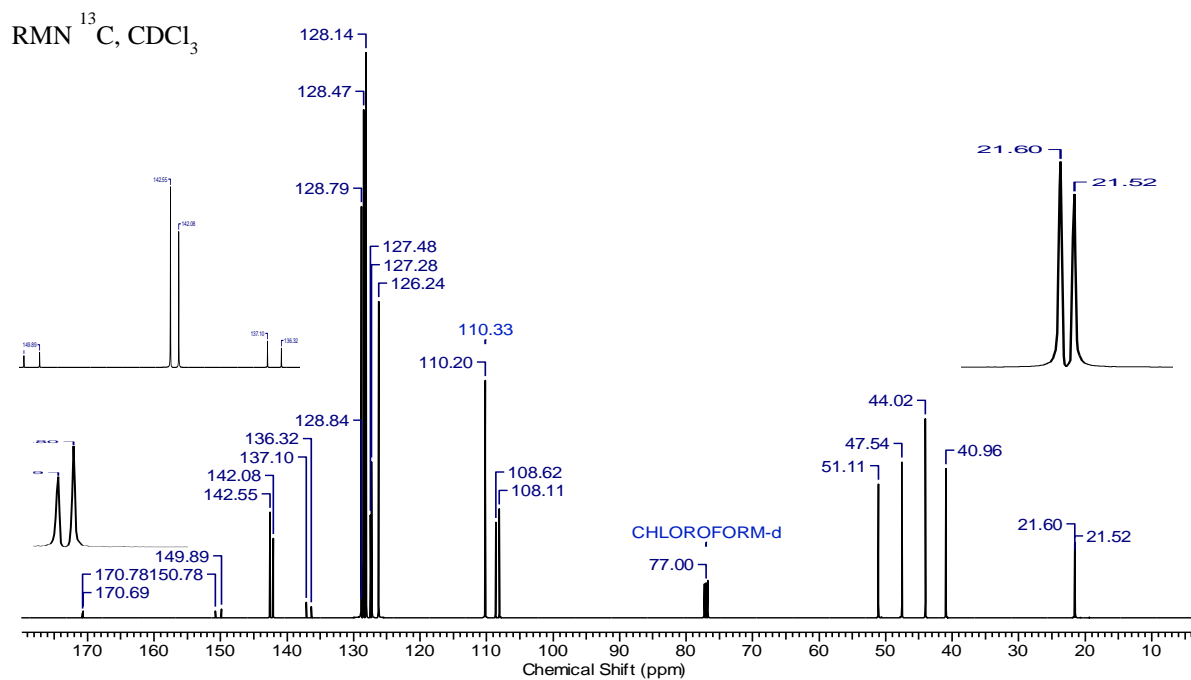


Figura 55. Espectro RMN ^{13}C de la amida **1b**.

Con el fin de establecer la composición y estructura isomérica del compuesto **1b**, se realizó un barrido doble de su superficie de energía potencial (SEP) a nivel teórico B3LYP/6-31G+(d). Los ángulos diedros explorados simultáneamente (en rotación hasta 360°) y la SEP generada se muestran en la Figura 56.

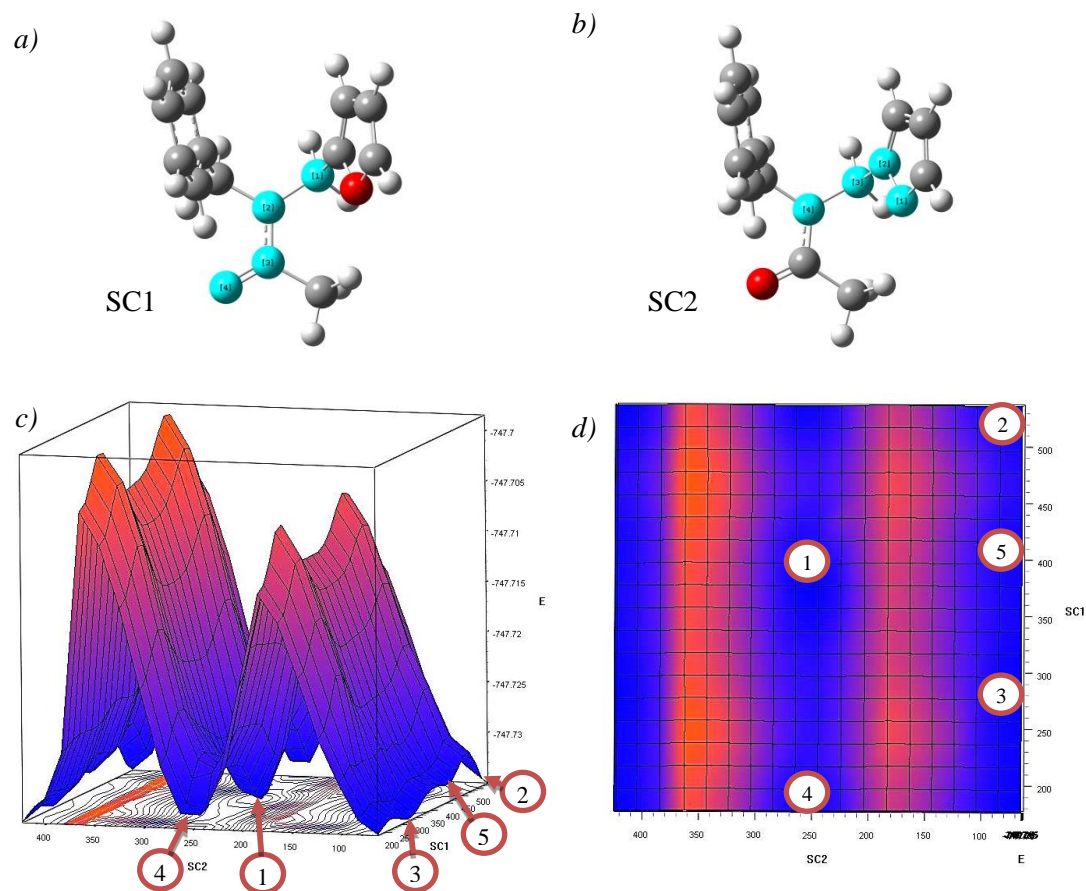


Figura 56. **a)** y **b)** en azul, primer y segundo ángulo diedro explorado simultáneamente, **c)** relieve tridimensional, y **d)** contorno bidimensional de la SEP obtenida. En la SEP se señala la localización de los cinco mínimos de energía encontrados enumerados en orden creciente de energía.

El barrido energético generó cinco estructuras distinguibles, que según los cálculos vibracionales posteriores, corresponden a mínimos de energía sobre la SEP verificados por la ausencia de frecuencias imaginarias. La energía libre de Gibbs correspondiente a cada estructura optimizada se normalizó a partir de la energía del confórmero 1, el cual presenta la menor energía y por tanto es el confórmero más estable. La distribución poblacional se realizó de acuerdo a la ecuación de Boltzman a 298.15 K (ver Anexo 1D). De esta forma se verificó que las cinco estructuras pueden llegar a observarse experimentalmente, pero mayoritariamente los confórmeros 1, 2 y 3, dado que su diferencia de energía es

significativamente inferior a 2 kcal/mol (Figura 57) [64]. Las estructuras de los conformeros presentan isomería *E-Z* respecto a la orientación del grupo acetilo, el cual está impedido frente a la rotación debido a la resonancia entre el carbonilo y el nitrógeno que le confiere el carácter de doble enlace [107]. En general, en ese enlace de las amidas se presenta una barrera energética de rotación de más de 18 kcal/mol y la longitud del enlace oscila en los 1.35 Å [58]. La longitud del enlace en los conformeros en estudio se encuentra entre 1.378 y 1.382 Å, y es sustancialmente inferior a la longitud normal de enlace sencillo C-N (1.47 Å).

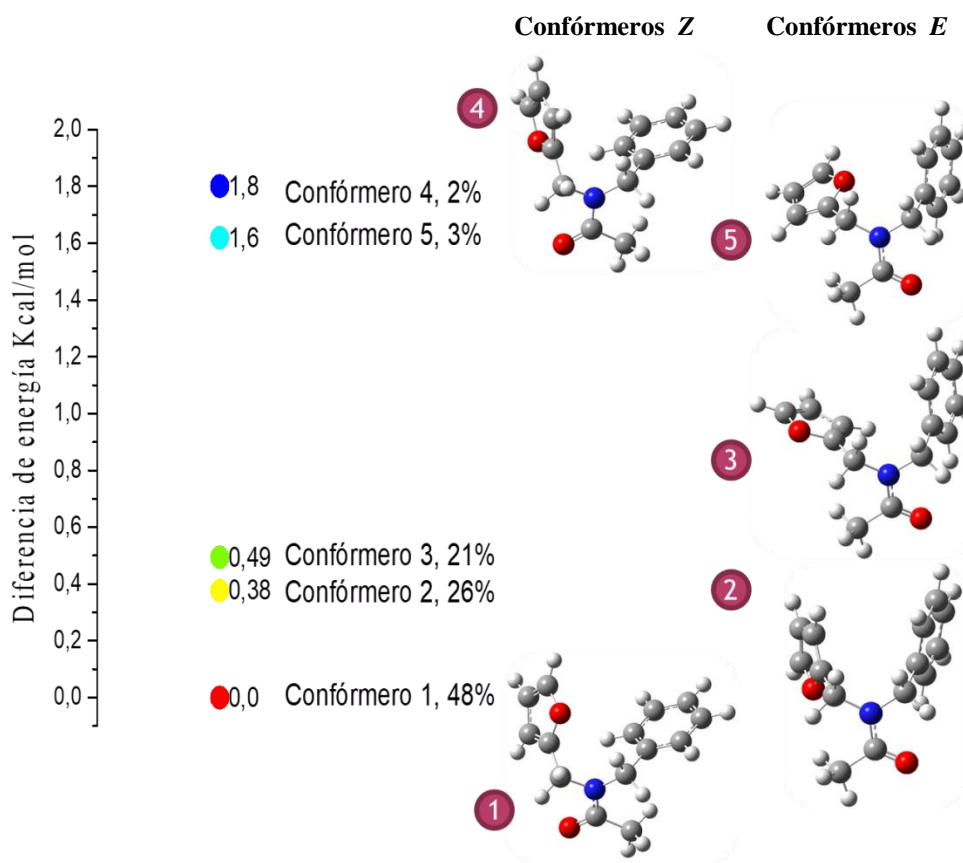


Figura 57. Energía libre de Gibbs relativa, distribución poblacional y estructura de los conformeros 1-5.

De acuerdo a la figura anterior, la orientación del grupo acetilo es la variación estructural que puede modificar los ambientes químicos en RMN [108]. Por esta razón, se analizaron los espectros resonancia asumiendo solamente la presencia de los isómeros *E* y *Z*. Para el espectro RMN ^1H se tomó como señal de referencia el metilo de mayor intensidad y empleando la sumatoria de los valores de integración, se determinó la composición porcentual de la mezcla de isómeros. La proporción obtenida es de 53% (2.34 ppm, conf. *E*) y 47% (2.18 ppm, conf. *Z*). Esta aproximación permitió que la integración del espectro

presente valores enteros que duplican la cantidad de protones esperados, en concordancia con la presencia de los dos tipos de isómeros. Los ambientes se asignaron con apoyo de los espectros bidimensionales COSY, HMQC y HMBC, consignados en el Anexo 1D. En la Figura 58 se muestran las diferentes asignaciones según los desplazamientos químicos presentes.

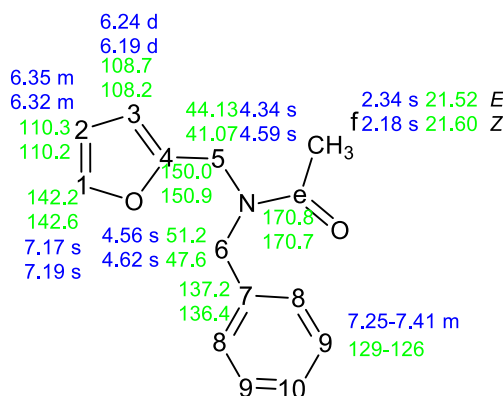


Figura 58. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) de la amida **1b**.

Los desplazamientos de RMN ^1H en 4.34 y 4.59, 4.56 y 4.62 ppm se asignaron a los protones metilénicos en posiciones 5 y 6. La duplicación de estas señales en ^{13}C está suficientemente resuelta permitiendo asignar los respectivos desplazamientos a los carbonos como se observa en la Figura 55. Los carbonos en 41.07 y 44.13 ppm se asignaron a la posición 5 y los carbonos en 47.66 y 51.22 ppm a la posición 6. También los carbonos en 21.52 y 21.64 ppm se lograron asignar a los grupos metilo, cuyos protones aparecen en 2.34 y 2.18 ppm respectivamente. Las señales correspondientes a los protones y carbonos del anillo fenilo, presentan un complejo patrón por lo que se asignó solamente el rango de desplazamiento en el que aparecen las señales. Un caso similar sucedió con las asignaciones del anillo furano, las cuales son dudosas y no se logran correlacionar con certeza con los carbonos correspondientes, aunque se puede identificar claramente que se encuentran presentes en los ambientes esperados.

4.6 *N*-bencil-*N*-((1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-epoxiisobenzofuranil)metil)acetamida (**2b**)

El aducto Diels Alder **2b** es un sólido cristalino brillante de color beige. Es una sustancia inestable en condiciones ambientales que presenta un punto de fusión de 80-84°C. Esta propiedad se considera de valor muy bajo en comparación con sus análogos estructurales **2a** y **M1a**. El espectro infrarrojo de este compuesto se muestra en la Figura 59.

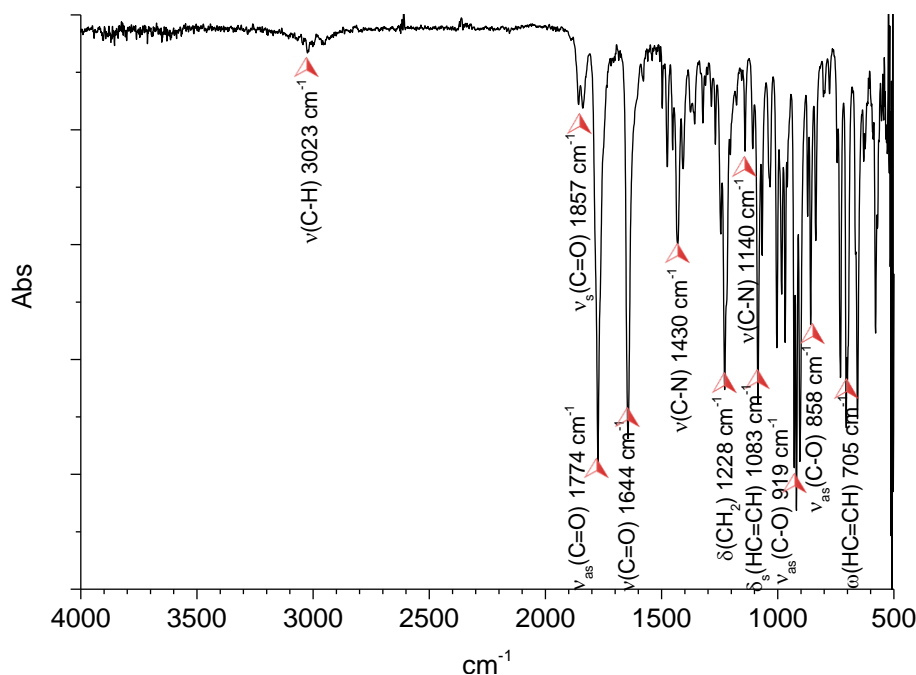


Figura 59. Espectro FTIR experimental del aducto **2b**.

El espectro infrarrojo presenta una señal débil en 3023 cm^{-1} , atribuida a los estiramientos C-H del anillo fenilo. En 1857 y 1774 cm^{-1} se aprecian dos señales bien definidas, de distinta intensidad, las cuales corresponden a la vibración acoplada de estiramiento simétrico y asimétrico de los carbonilos de la función anhídrido. De igual forma, se presenta una señal intensa y bien definida en 1644 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo de la función acilo. En 1430 cm^{-1} aparece una señal de intensidad media atribuida al estiramiento C-N de la función amida. En 1228 cm^{-1} , la señal intensa corresponde a flexiones acopladas de los grupos metileno de la estructura.

El estiramiento C-N sobre los enlaces de los dos sustituyentes de la amida, corresponde a la señal débil pero bien definida en 1140 cm^{-1} . En 1083 cm^{-1} se presenta la señal correspondiente al tijereteo sobre el grupo metino, característica de este tipo de aductos. En 919 y 858 cm^{-1} se registran dos señales de distinta intensidad atribuidas a los estiramientos asimétricos C-O en el anhídrido y el oxígeno puente respectivamente. Finalmente, el patrón de señales definidas e intensas ubicado sobre 700 cm^{-1} se atribuye a las flexiones de aleteo de los enlaces C-H de la estructura, destacándose la señal en 705 cm^{-1} , que corresponde al aleteo simétrico de los protones metino.

La confirmación estructural se realizó mediante los espectros RMN (Figura 60). El espectro RMN ^1H (Figura 61) presenta los desplazamientos químicos característicos del anillo fenilo, en forma de un complejo multiplete entre 7.40-7.13 ppm que integra para cinco protones. En 6.59 ppm se presentan dos dobletes fusionados por efecto roofing que corresponden a los protones metino ($J = 5.67$ Hz). En 5.41 ppm se presenta una señal singlete correspondiente al protón en posición 1. Los protones metilénicos de la posición 5 presentan desdoblamiento en dobletes acoplados ($J = 15.3$ Hz), uno en 5.15 ppm, afectado posiblemente por la interacción con el grupo carbonilo de la amida, lo que significaría que el aducto presenta configuración Z. Esto implica que los protones del grupo metilo presenten algún tipo de interacción con el lado opuesto de la estructura, lo cual se evidencia en el espectro NOESY (Anexo 1E) por un acoplamiento entre los protones de 2.15 ppm (CH_3) y 4.71-4.53 ppm (CH_2 bencilo). El otro protón metilénico de la posición 5, se localiza en el ambiente esperado de 3.18 ppm.

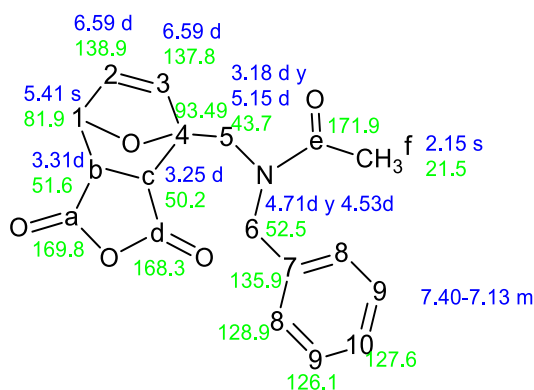


Figura 60. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) del aducto **2b**.

Las señales de los protones metilénicos de la posición 6, se localizan como dobletes acoplados en 4.71 y 4.53 ppm ($J = 17.2$ Hz). Los protones de las posiciones b y c, que son indicativos de la formación del aducto, se presentan como dobletes acoplados en 3.31 y 3.25 ppm ($J = 6.7$ Hz), afectados por el efecto roofing. La ausencia de acoplamiento entre la señal del protón b y la señal del protón vicinal 1, sugiere que el ángulo entre los protones es cercano a los 90° y por tanto que el anhídrido se ubica en configuración *exo* respecto al oxígeno puente.

Los desplazamientos de ^{13}C (Figura 62) en 171.9, 169.8 y 168.3 ppm corresponden a los carbonos carbonílicos de las posiciones e, a y d respectivamente. Subsecuentemente se presentan las señales en 138.9, 137.8 y 135.9 ppm de los carbonos sp^2 , en posiciones 2, 3 y 7 respectivamente. Las señales de los demás carbonos del anillo fenilo se encuentran en 127.6, 126.1 y 128.9 ppm.

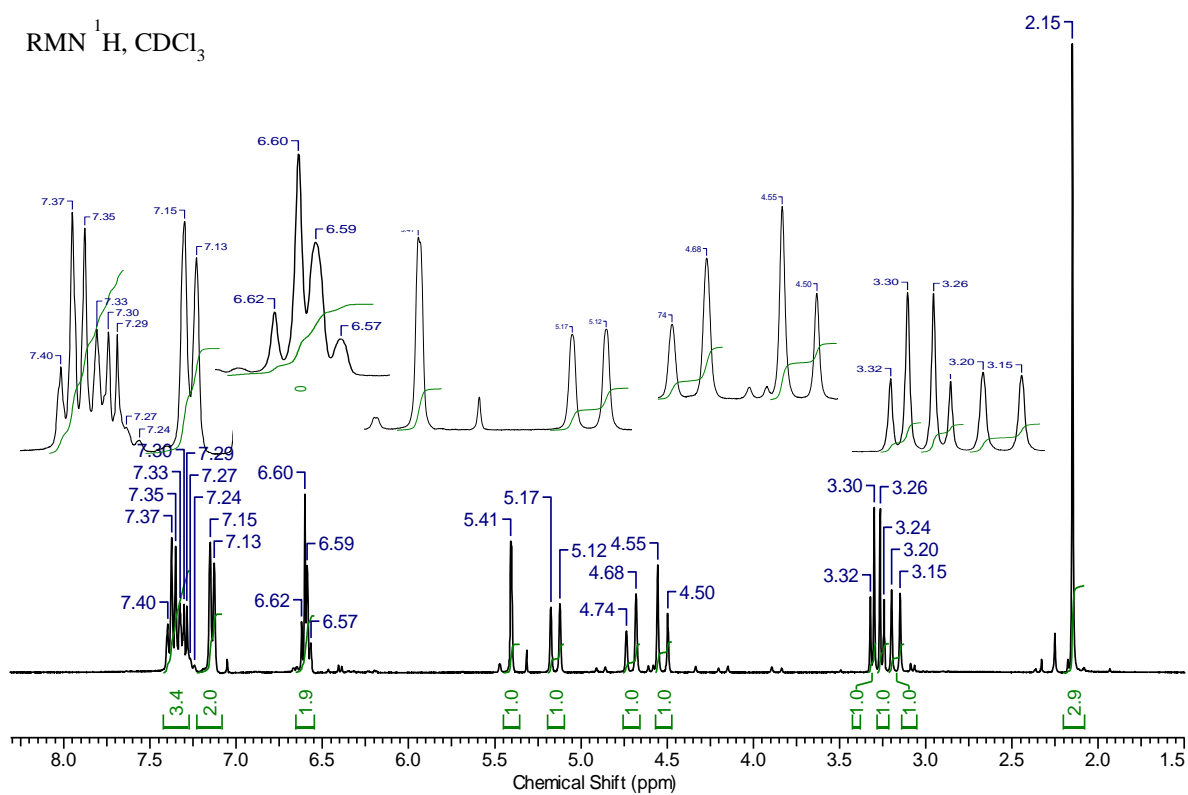


Figura 61. Espectro RMN ^1H del aducto **2b**.

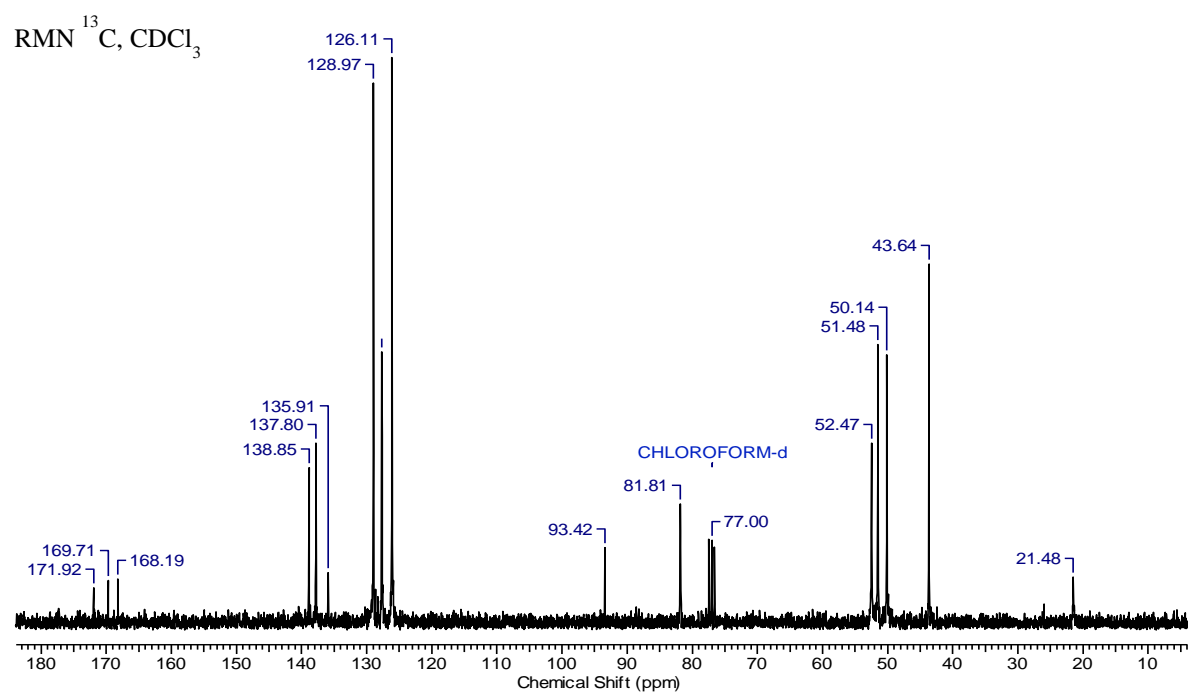


Figura 62. Espectro RMN ^{13}C del aducto **2b**.

Los carbonos sp^3 unidos al oxígeno puente presentan señales en 93.4 y 81.9 ppm correspondientes a las posiciones 4 y 1 respectivamente. Las señales en 51.6 y 50.2 ppm corresponden a las posiciones b y c de la estructura y los carbonos metilénicos presentan señales en 43.7 y 52.5 ppm para las posiciones 5 y 6 respectivamente. Finalmente el carbono del grupo metilo aparece como una única señal en 21.5 ppm.

La descomposición de la muestra por retro-Diels Alder en solución, se verificó por las mediciones subsecuentes de RMN 1H a 0, 24 y 72 horas (Figura 63). En los espectros se evidencia la transformación de los ambientes saturados, demostrando la ruptura de los enlaces de cicloadición y la recuperación de los dobles enlaces en el anillo furano y maléico (2 y 3) y la aparición del desplazamiento químico propio del anhídrido maléico en 7.05 ppm (1). El grupo metilo representado por el desplazamiento singlete de sus protones en 2.15 ppm, presenta desaparición acorde a las demás señales espectrales. En la ampliación de la Figura 63-b se demuestra que conforme desaparece la única señal metilo para el producto **2b**, se da la aparición de dos señales metilo correspondientes al precursor amida **1b**. Por esta razón se puede afirmar que la descomposición del aducto **2b** en configuración Z (100%), genera la amida **1b** que se interconvierte en sus conformeros E-Z (53% y 47%).

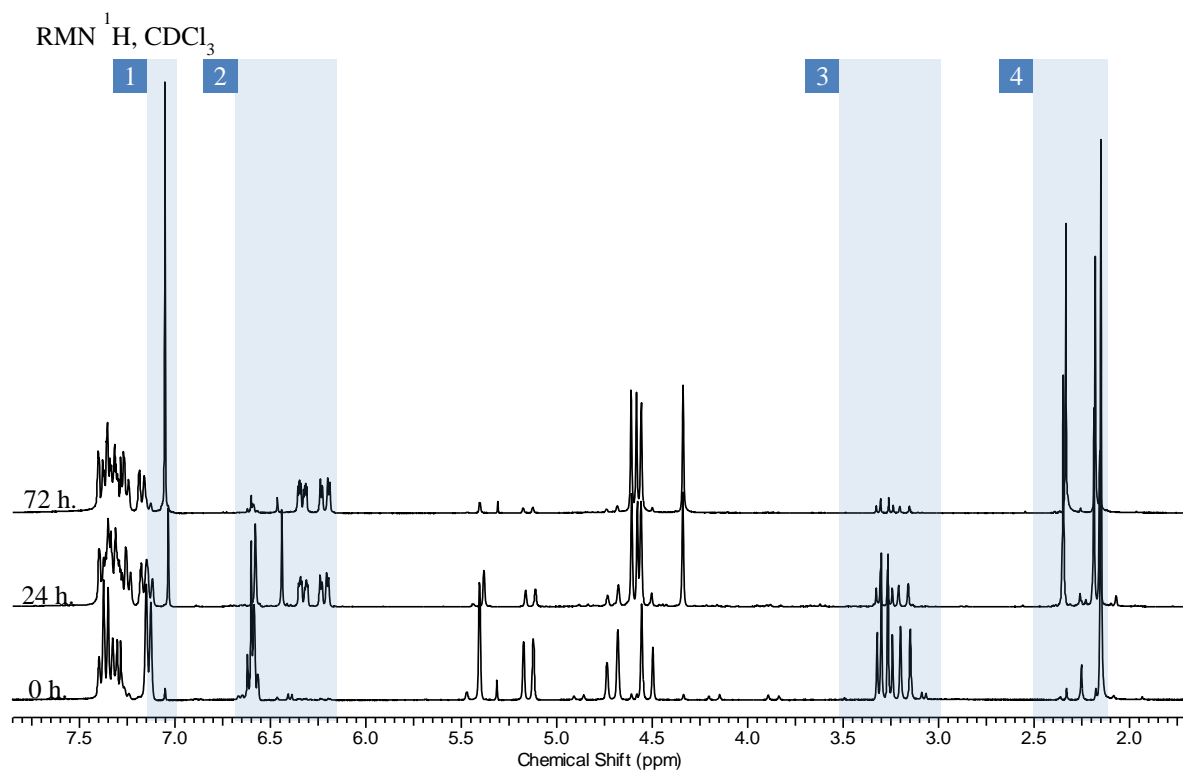


Figura 63. a) Retro-Diels Alder del aducto **2b**, monitoreado por RMN 1H .

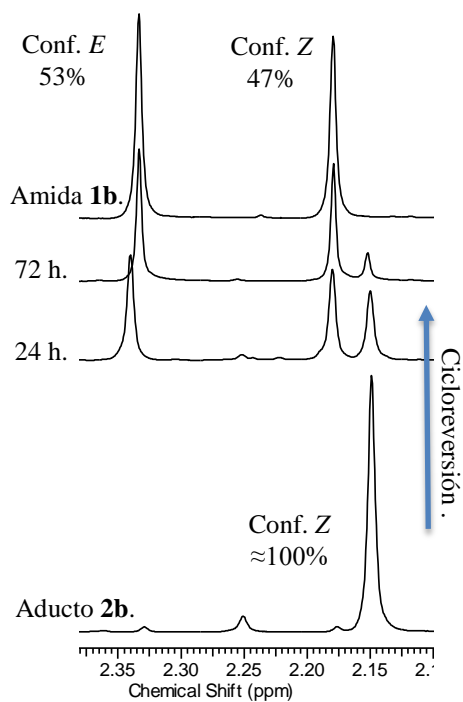


Figura 63. b) Retro-Diels Alder del aducto **2b**, monitoreado por RMN ^1H .

4.7 Acetato de *N*-bencil-1-(2-furanil) metanaminio (**A1a**)

El producto **A1a** es un sólido amarillento de olor picante con punto de fusión de 84-85°C. El espectro de Infrarrojo de la muestra se presenta en la Figura 64.

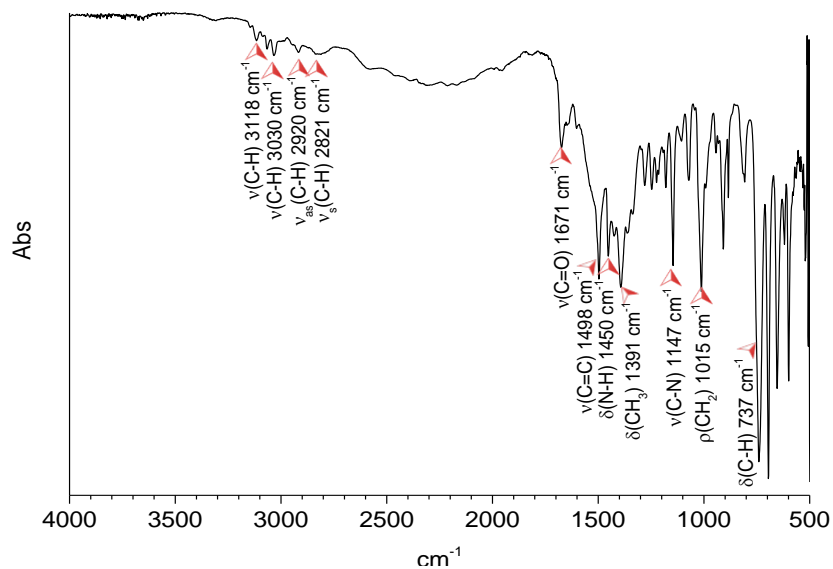


Figura 64. Espectro FTIR experimental de la sal **A1a**.

El espectro presenta las señales de estiramiento C-H de los grupos furil (3118 cm^{-1}), fenil (3030 cm^{-1}), estiramiento asimétrico CH_2 (2920 cm^{-1}) y estiramiento simétrico CH_2 (2821 cm^{-1}). De igual forma se presenta la señal de estiramiento $\text{C}=\text{O}$ en 1671 cm^{-1} y $\text{C}=\text{C}$ en 1498 cm^{-1} . En la región de la huella dactilar, se presenta la señal de flexión N-H, característica de la amina secundaria en 1450 cm^{-1} , y la deformación del metilo en 1391 cm^{-1} , característica del ion acetato. La vibración de estiramiento C-N se aprecia en 1147 cm^{-1} y las señales de flexiones de aleteo C-H de las estructuras anilladas se encuentran sobre los 737 cm^{-1} . Por otro lado, las asignaciones RMN de la estructura se presentan en la Figura 65 y el análisis de los espectros se desarrolla a continuación.

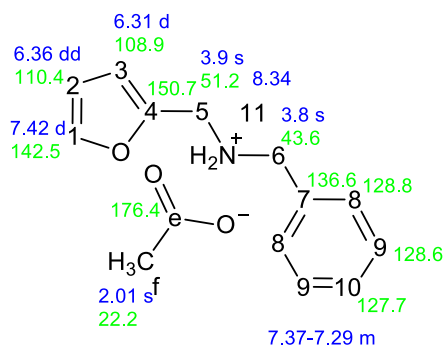


Figura 65. Asignaciones RMN ^1H (azul) y ^{13}C (verde) del producto **A1a**.

El espectro RMN ^1H (Figura 66) presenta los desplazamientos característicos del anillo fenilo en forma de multiplete en 7.37-7.29 ppm. Los protones del anillo furano se presentan en 7.42, 6.36 y 6.31 ppm para las posiciones 1, 2 y 3 respectivamente. Entre los protones en posiciones 1 y 2 se presenta acoplamiento $J = 1.5\text{ Hz}$, y entre 2-3 se presenta acoplamiento con una constante $J = 3.1\text{ Hz}$. Los protones metilénicos se diferencian presentándose como dos señales singlete en 3.89 y 3.88 ppm. Los protones metilo del ion acetato se presentan en forma de singlete que integra para 3 en 2.01 ppm. En 8.34 ppm se presenta un singlete que integra para 2 protones. Este se asocia a los protones amino terciario y cuaternario que por la posición y la forma definida de la señal sugiere la fuerte unión de los protones a la estructura sin sufrir intercambio intermolecular.

El espectro de ^{13}C (Figura 67) presenta el desplazamiento característico del carboxilo (posición e), en 176.4 ppm. Las señales de los carbonos de las posiciones 1-4 del anillo furano se presentan en 142.5, 110.4, 108.9 y 150.7 ppm respectivamente. Los carbonos del anillo fenilo se presentan en forma de cuatro señales en 136.6, 128.8, 128.6 y 127.7 según el patrón esperado para ese tipo de estructuras. Los carbonos metilénicos 5 y 6 se presentan en 51.25 y 43.58 ppm respectivamente, asignados según la correlación de los espectros bidimensionales (Anexo 1F). Finalmente, el carbono del grupo metilo se asigna a la señal en 22.2 ppm.

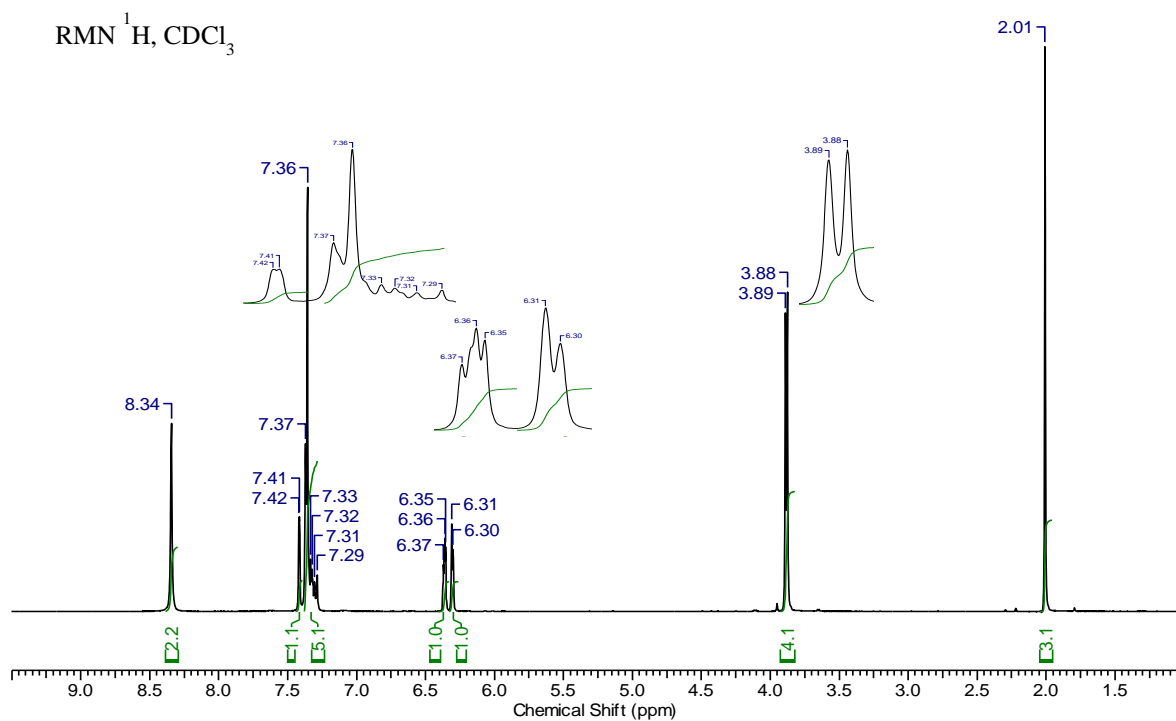


Figura 66. Espectro RMN ^1H del producto **A1a**.

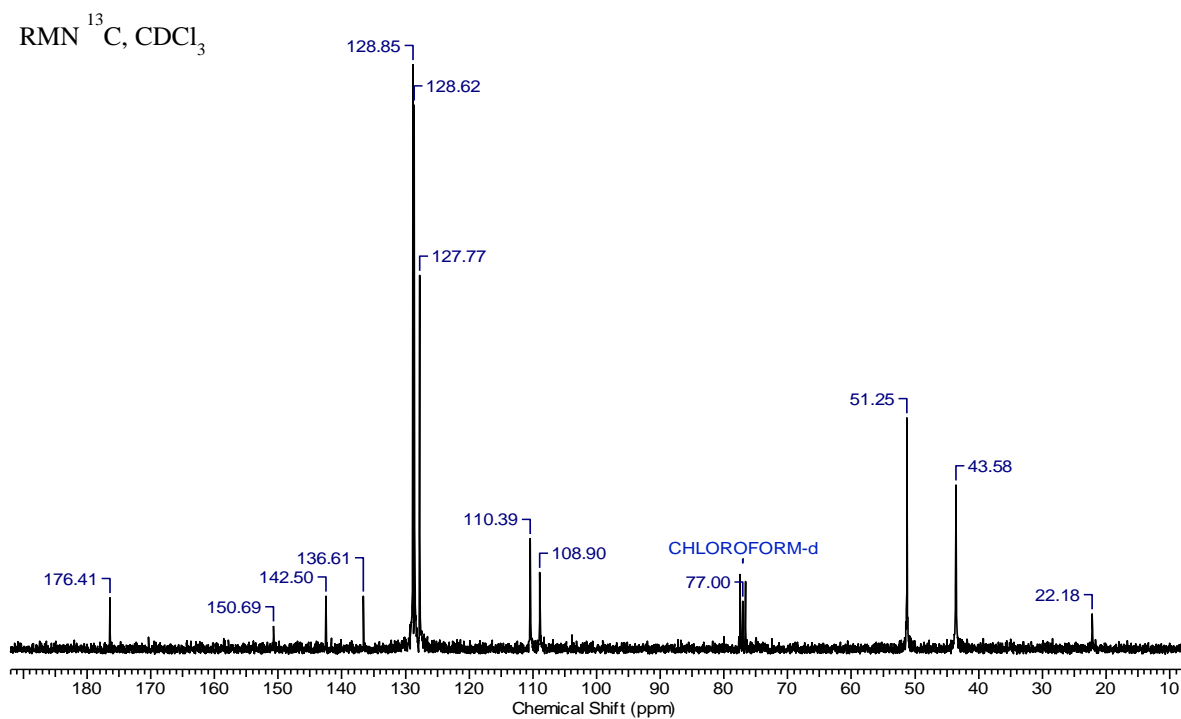


Figura 67. Espectro RMN ^{13}C del producto **A1a**.

5. ESTUDIO PREELIMINAR TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN DIELS ALDER DE LA AMINA (**1a**) CON (**AnM**).

La síntesis del aducto **2a** a partir de la amina **1a** y anhídrido maléico **AnM**, presenta dos etapas de reacción, establecidas a partir de los cambios estructurales que suceden en los reactivos para conducir al producto (ver Figura 68). La primera es la cicloadición DA que modifica los dos enlaces pi del anillo furano y el del **AnM** para formar dos enlaces sigma y un enlace pi. La segunda es la acilación de la función amino por parte de uno de los carbonilos del **AnM**, el cual se hidroliza generando con ello la amida cíclica. El transcurso de las reacciones es macroscópicamente simultáneo, sin poderse evidenciar cual es la etapa inicial y cual la subsecuente.

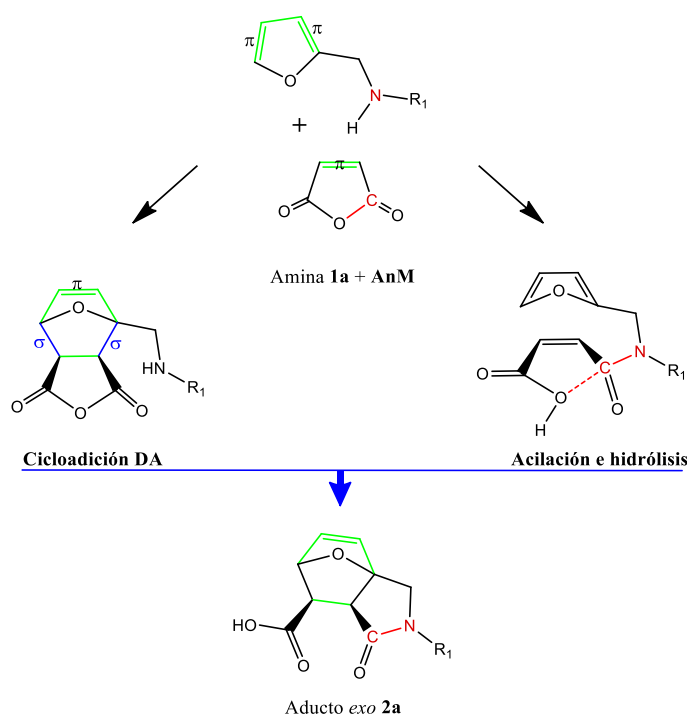


Figura 68. Cambios estructurales que conducen a la formación del aducto **2a**. Se marcan en verde los enlaces que participan en la cicloadición DA y en rojo los átomos y enlaces que intervienen en la acilación.

La observación de la reacción por DSC-TGA y su desarrollo en tolueno y on water, evidencian la influencia de la concentración en la velocidad de reacción y la formación de un único aducto en configuración *exo*. El desarrollo de la reacción on water además permitió determinar que la variación en el orden de adición de los reactivos conduce a diferentes productos. Por ejemplo, la adición de la amina **1a** sobre el **AnM** en solución lleva implícita la hidrólisis del anhídrido, por lo que la reacción realmente se da entre la

amina **1a** y el ácido maléico (**AcM**). Esto se comprueba porque se obtiene el mismo producto cuando se hace reaccionar **1a** y **AcM** empleando tolueno como disolvente, sin obtenerse el aducto **2a**, aún por la aplicación de calentamiento a alta temperatura. La baja reactividad de la función carboxilo frente a la sustitución nucleofílica explica satisfactoriamente estas observaciones [58]. Por otra parte, la adición del **AnM** sobre la emulsión acuosa de la amina **1a** genera únicamente el aducto **2a** a temperatura ambiente.

Con base en estas observaciones se pueden hacer dos acotaciones al proceso de obtención del aducto **2a**: 1) la reacción transcurre exclusivamente con anhídrido maléico, lo que significa que la hidrólisis del anhídrido no puede suceder antes de la primera interacción efectiva de los reactivos (ya sea la cicloadición DA o la acilación); 2) el agua modifica la cinética de la reacción, porque a *altas concentraciones*¹⁰ se reduce la temperatura de activación desde 60°C hasta temperatura ambiente.

5.1 Análisis espectroscópico

Experimentalmente, la metodología *on water* para la preparación del aducto **2a**, permite distinguir un corto momento en el cual la mezcla de amina **1a** y **AnM** presenta un cambio de color sutil hacia un tono amarillo naranja brillante, e inmediatamente después la fase se homogeniza y se torna lechosa. El extracto en cloroformo deuterado (CDCl₃) de esa fase intermedia¹¹, se analizó mediante RMN ¹H, ¹³C, HMQC y FTIR.

En la Figura 69 se presenta el comparativo FTIR entre el **AnM**, la amina **1a**, el aducto **2a** y la mezcla de reacción. El espectro presenta las señales características de estiramiento C-H de los grupos funcionales furano (3118 cm⁻¹), fenilo (3030 cm⁻¹) y metileno (2929 y 2843 cm⁻¹). La señal de estiramiento N-H se achata y se desplaza sobre los 3423 cm⁻¹. Las señales de flexión N-H se presentan en 1452 y 819 cm⁻¹, esta última presenta una marcada disminución en su intensidad y desplazamiento respecto a la señal del espectro de la amina **1a**.

De igual forma, se encuentran presentes las señales de estiramiento C=C del anillo furano (1500 cm⁻¹), estiramiento C-N (1147 cm⁻¹), rocking CH₂ (1011 cm⁻¹) y aleteo C-H de los anillos aromáticos (741 y 700 cm⁻¹). En 1680 y 1630 cm⁻¹ aparecen dos señales muy intensas ensanchadas atribuidas a la presencia de dos grupos carbonilo, diferentes a los estiramientos simétrico y asimétrico acoplados en el anhídrido maléico, los cuales se presentarían a mayores números de onda. Las señales mencionadas tampoco corresponden a las funciones ácido carboxílico y amida del aducto **2a**, dado que estas se presentan muy

¹⁰ Se considera que las reacciones *on water* suceden a altas concentraciones [73]

¹¹ La metodología *on water* es desarrollada en agua deuterada D₂O.

bien definidas y a mayores números de onda (1733 y 1669 cm^{-1}). También llama la atención la ausencia de la señal intensa y definida en 1057 cm^{-1} , característica del estiramiento acoplado C-O-C del anhídrido maléico.

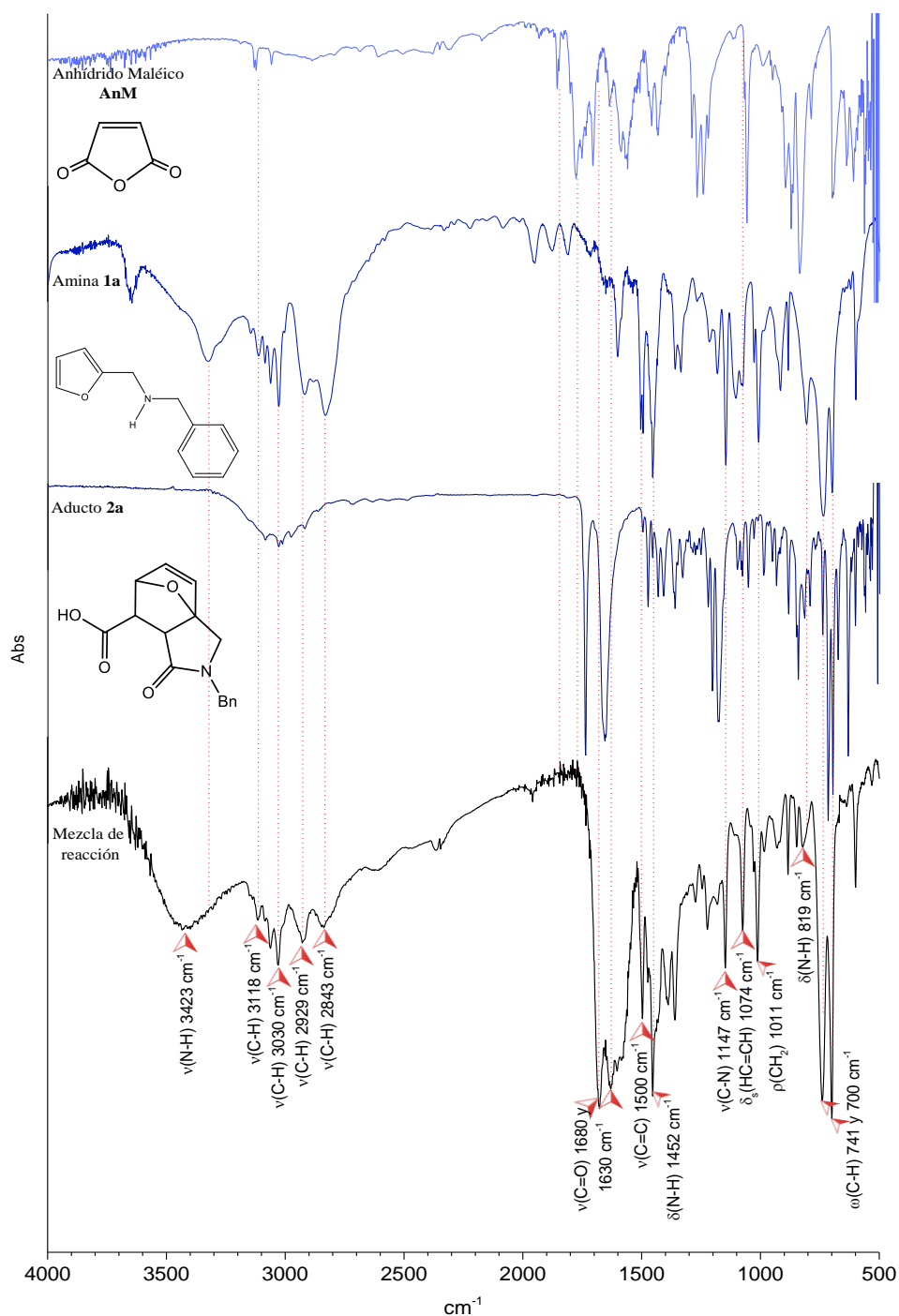


Figura 69. Comparativo de los espectros infrarrojo del **AnM** (arriba azul celeste), amina **1a** (centro arriba azul), aducto **2a** (centro abajo azul) y la mezcla de reacción (abajo negro).

En la Figura 70 se presenta un comparativo de los espectros IR de la mezcla de reacción con el aducto **2b** y los derivados de bencilamina (AAMB) y furfurilamina (AAMF), preparados por acilación con anhídrido maléico.

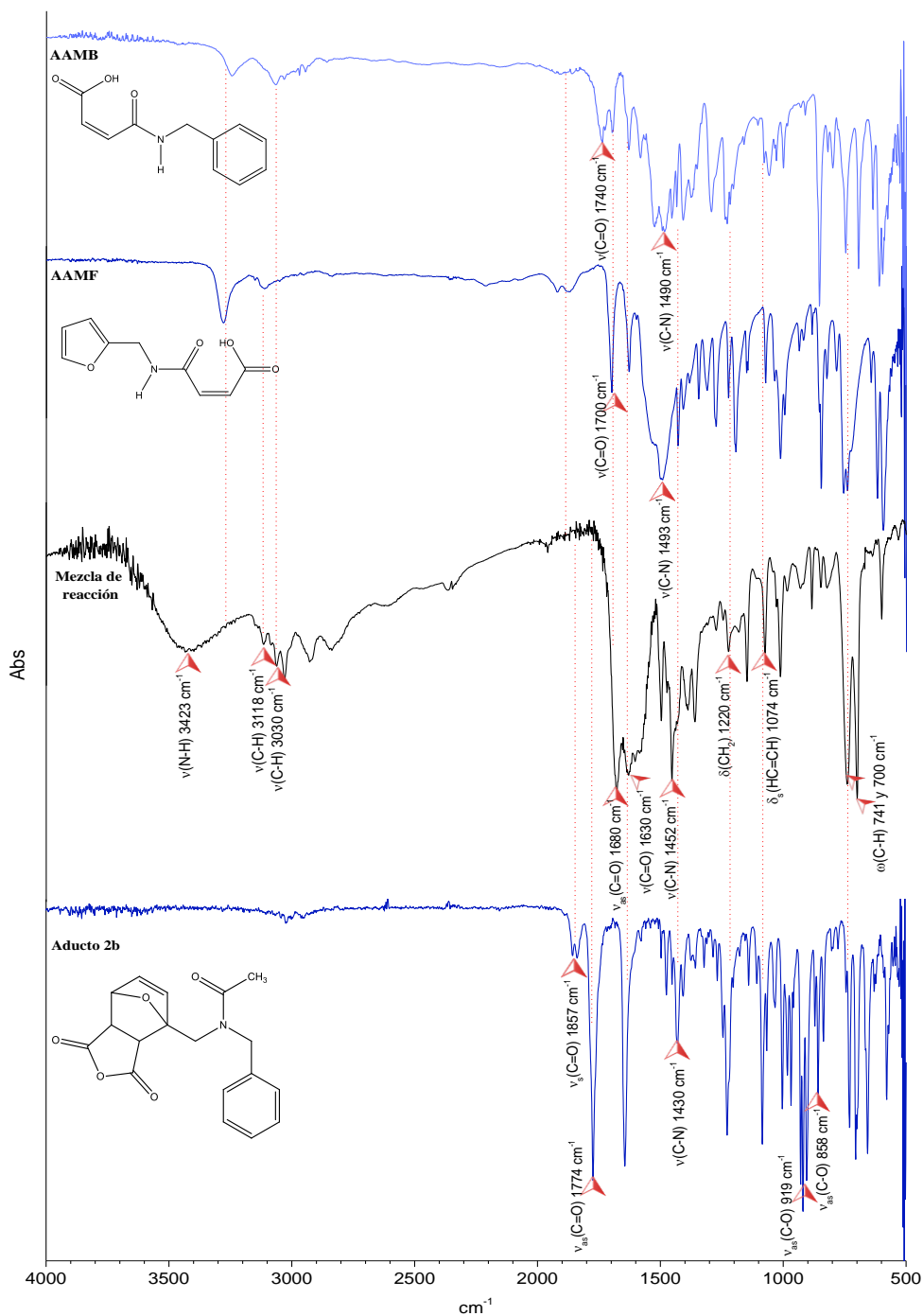


Figura 70. Comparativo de los espectros infrarrojo de **AAMB** (arriba azul celeste), **AAMF** (centro arriba azul), mezcla de reacción (centro abajo negro) y aducto **2b** (abajo azul).

En el comparativo anterior se aprecia que las especies aciladas **AAMB** y **AAMF** presentan las señales características de la función amino en $3280\text{--}3240\text{ cm}^{-1}$. Las señales de los grupos carboxilo se encuentran sobre 1740 y 1700 cm^{-1} y los grupos carbonilo de la función amida aparecen en 1630 cm^{-1} en ambos casos. La intensidad de estas señales es significativamente menor a la esperada. Estas señales coinciden muy bien con las observadas en la mezcla de reacción y con la señal del acetilo del aducto **2b** (1644 cm^{-1}). Las señales C-N de la función amida aparecen en 1490 cm^{-1} (**AAMB**), 1493 cm^{-1} (**AAMF**) y 1430 cm^{-1} (Aducto **2b**) y en el caso de la mezcla puede asociarse a la señal presente en 1452 cm^{-1} .

En cuanto a la RMN ^1H , en la Figura 71 se comparan la amina **1a**, aducto **2a**, aducto **2b**, **AAMB**, **AAMF** y la mezcla de reacción. Se presenta desplazamiento y desaparición de las señales características del anillo furano de la amina **1a**, hacia ambientes similares a los presentados en las sales **A1a** y **M1a** (7.45, 6.33-6.23 ppm). Se observa el desdoblamiento y desplazamiento de la señal correspondiente a los protones metilénicos hacia los ambientes en que se observan en el aducto **2a** (4.66-4.40 y 3.86-3.64 ppm). La señal correspondiente al protón de la amina, desaparece sobre los 1.79 ppm y aparece una señal similar a la de protones ácidos en 8.93 ppm, además de una señal ensanchada similar a la protones de aminas pero en campo muy bajo, en 4.86 ppm. Este patrón de señales indica que se presenta una transferencia del protón de la amina **1a** hacia un oxígeno del anhídrido para formar el ácido carboxílico, sin presentarse transferencia desde el disolvente deuterado.

Las señales características de aductos de cicloadición DA, se encuentran en 2.90 y 2.80 ppm con un perfil similar al de las señales que presenta el aducto **2a** (2.96 y 2.83 ppm). De igual forma las señales en 5.21 y 5.31 ppm corresponde a la formación de aductos DA. La aparición de señales entre 6.44-6.59 ppm también está asociada a los desplazamientos propios del grupo metino de aductos. Se debe resaltar que no se presentan los ambientes protónicos del **AnM**, esperados en 7.05 ppm. En 6.81-6.85 ppm se presentan dos señales intensas que corresponden a un ambiente de doble enlace, diferente a los ambientes de las especies en comparación pero atribuidas a protones apantallados de **AnM**, según se logró verificar en el espectro HMQC (Figura 72). Los espectros de **AAMF** y **AAMB** presentan los ambientes de protones metino provenientes del anhídrido entre 6.30-6.45 ppm y 6.23-6.42 ppm respectivamente, que son significativamente diferentes a las señales antes mencionadas.

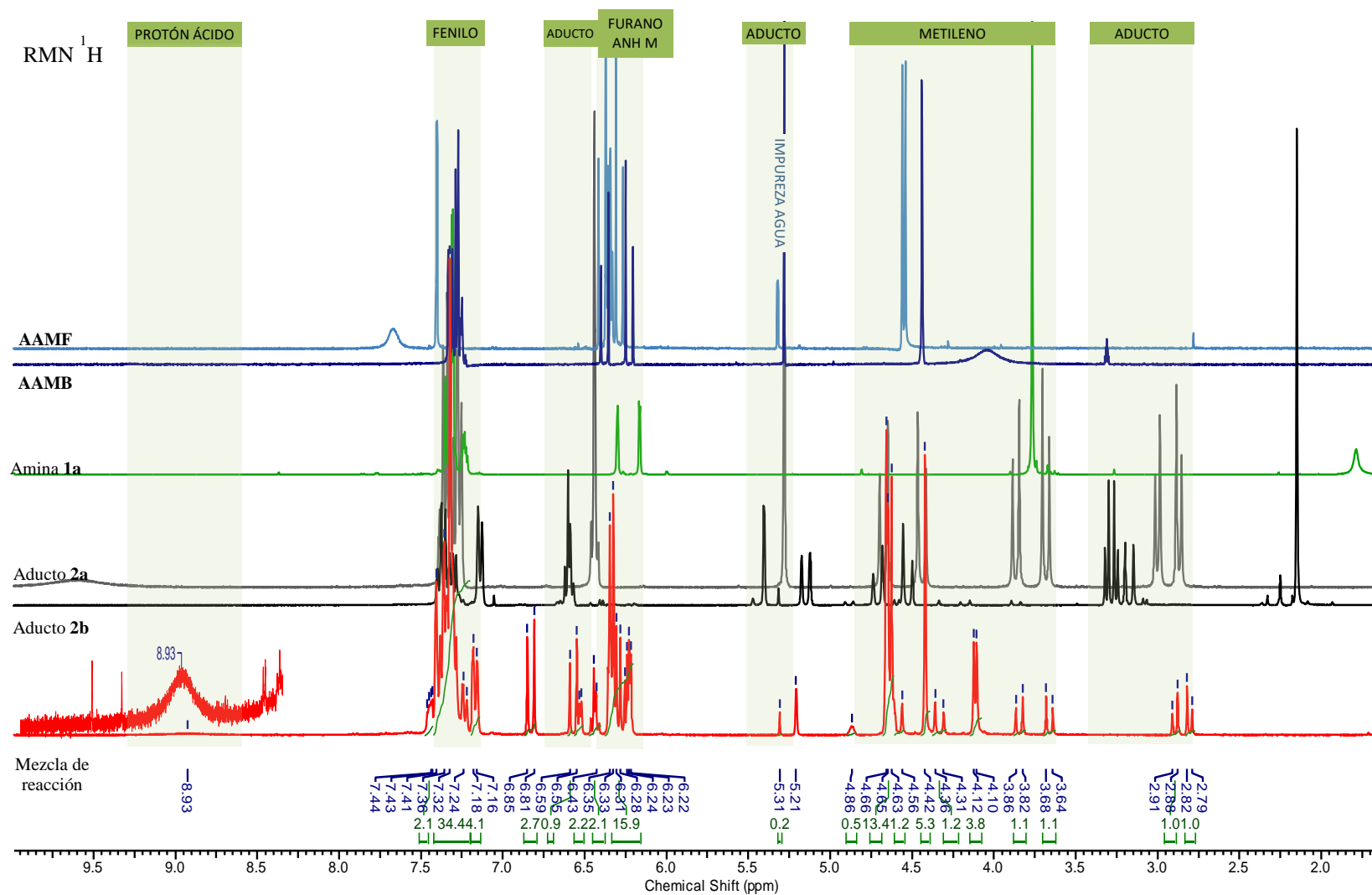


Figura 71. Comparativo RMN ^1H , AAMF (CD_2Cl_2 , arriba azul claro), AAMB (CD_3COD , centro azul fuerte), amina **1a** (CDCl_3 , centro verde), aducto **2a** (CDCl_3 , centro gris), aducto **2b** (CDCl_3 , centro negro), mezcla de reacción (CDCl_3 , abajo rojo).

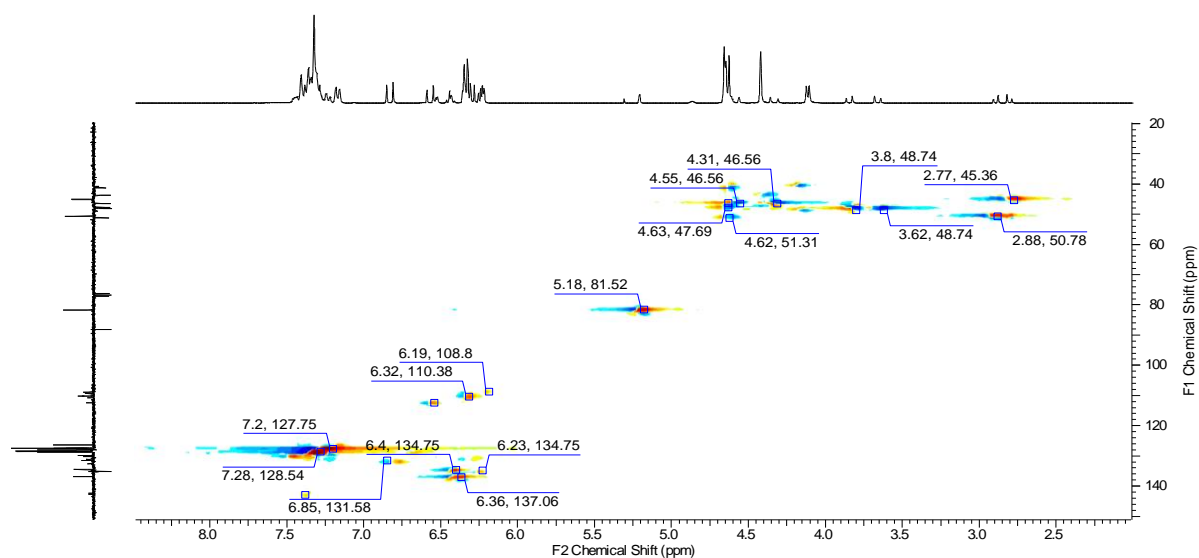


Figura 72. Espectro HMQC de la mezcla de reacción.

El espectro de RMN APT ^{13}C se presenta en la Figura 73. La metodología APT permite distinguir carbonos según la cantidad de sustituyentes hidrogeno que presenta. El resultado muestra metinos (CH) y metilos (CH_3) como señales positivas y metilenos (CH_2) y carbonos cuaternarios como señales negativas.

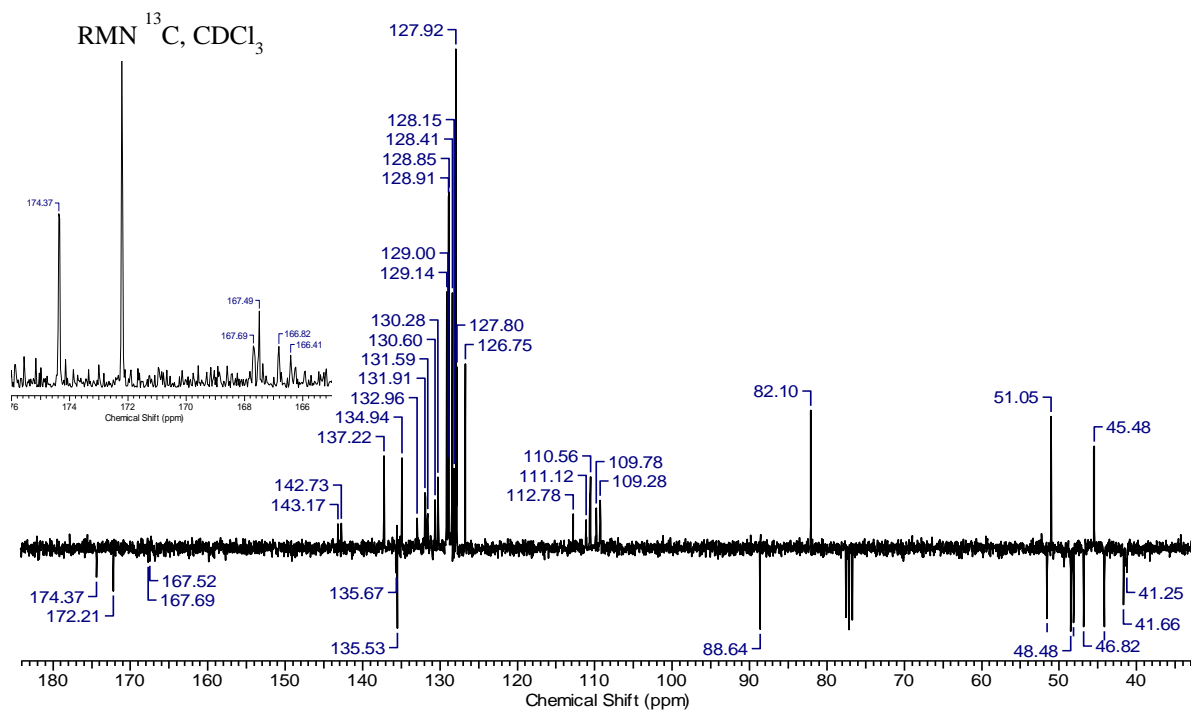


Figura 73. Espectro RMN ^{13}C APT de la mezcla de reacción.

En términos generales, se aprecian los desplazamientos químicos propios de los carbonos correspondientes a la estructura de un aducto DA y de la amina **1a**. Se destaca la aparición de varios tipos de carbonos carbonílicos de tres ambientes distintos, entre 174.37 y 166.41 ppm. También se presentan los desplazamientos entre 130-132 ppm que se atribuyen a la estructura del anhídrido maléico, pero que se encuentran más apantallados de lo esperado (las señales del grupo metino del **AnM** se presentan en 136 ppm).

Las señales RMN no son contundentes acerca de la estructura de los intermediarios de reacción y pueden confundirse con los desplazamientos químicos del aducto **2a** y de los reactantes. Sin embargo, su correlación con la información obtenida a partir del espectro infrarrojo, indica la formación de una especie distinta al producto final y a los reactivos. De igual manera el estado de agregación de la muestra y su coloración distintiva, son indicio de que la mezcla medida no corresponde totalmente a reactivos o productos. En conclusión, tentativamente puede decirse que en la mezcla de reacción se presenta una estructura que posee dos tipos de carbonilos, asociados posiblemente al de una amida y un ácido carboxílico unidos a un doble enlace, la función amino presenta transformación del protón covalente en un protón ácido, y se presentan los ambientes químicos característicos de un aducto Diels Alder. De igual forma se aprecian las señales de protones metino asociados a una estructura más apantallada que la del anhídrido maléico.

5.2 Hipótesis basadas en la estructura del producto **2a**

Teniendo en cuenta la estructura del producto **2a**, se plantean dos rutas de reacción que permiten explicar de forma coherente la formación de la estructura tricíclica. Por una parte, la estructura del intermediario **IAAC-*exo*** (ver Figura 74), propuesta por Varlamov [8], sugiere que la etapa inicial de la reacción es la acilación de la amina **1a**. La reacción transcurre a través de una estructura de transición típica de acilación (**ET1Ac**), el intermediario tetraédrico (**ITAc**) y una segunda estructura de transición (**ET2Ac**) que finalmente da la estructura acilada (**AAC**). El paso subsecuente es la cicloadición DA intramolecular a través de la estructura de transición (**IAAC-*exo***). En adelante este mecanismo se relaciona como *ruta de reacción 1*.

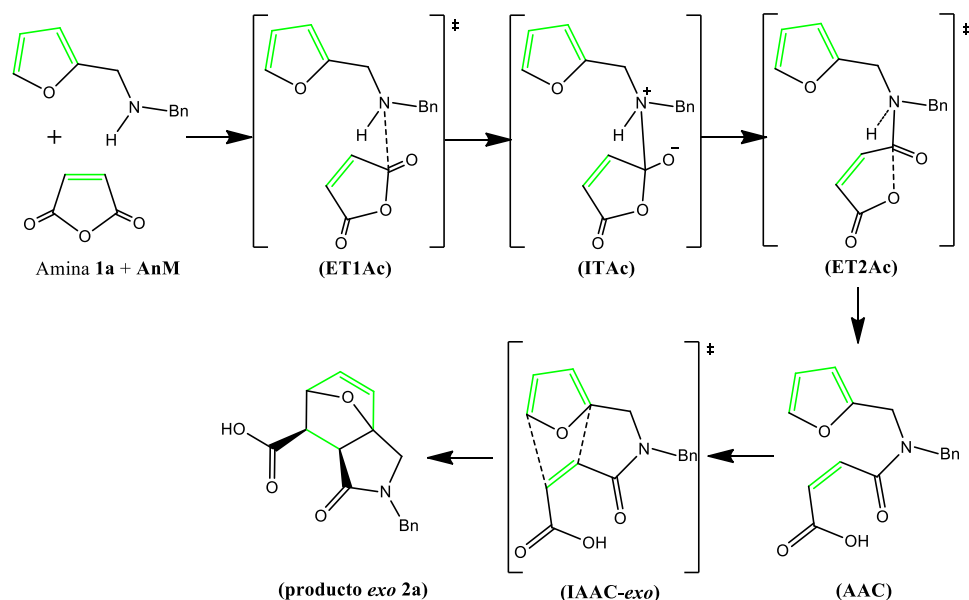


Figura 74. Ruta de reacción propuesta 1.

En este caso, la libre rotación del anillo furano sobre su enlace $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$, abre la posibilidad de que el acomodamiento del dieno y dienófilo sea efectivo a la cicloadición intramolecular tanto en la forma *exo* como en la forma *endo* (Figura 75). Se debe resaltar que experimentalmente solo se obtienen el producto *exo*.

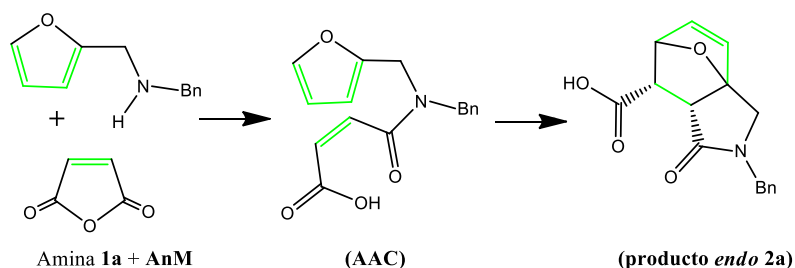


Figura 75. Obtención hipotética del aducto **2a** *endo*.

Por otro lado, el mecanismo de reacción también se puede analizar desde la cicloadición DA inicial entre el anillo furano de la amina **1a** y el **AnM**. Se trata entonces de una cicloadición intermolecular a través de las estructuras de transición **ET** *endo-exo*, y la subsecuente acilación intramolecular a través de la estructura de transición **ET1AcI**, el intermediario tetraédrico **ITAcI** y la segunda estructura de transición **ET2AcI** (ver Figura 76). En adelante este mecanismo se relaciona como *ruta de reacción 2*. Esta forma de adición de los reactivos también se puede considerar viable para la formación del aducto *endo*.

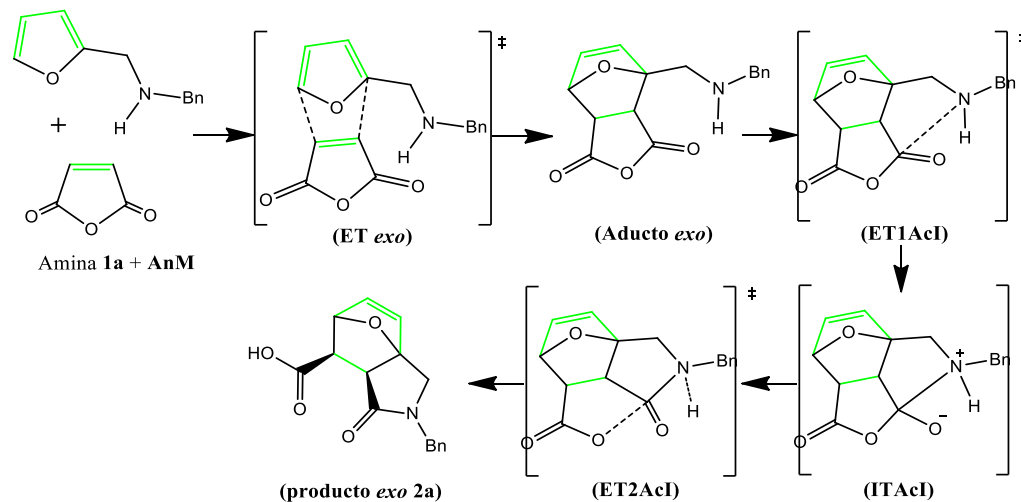


Figura 76. Ruta de reacción propuesta 2.

5.3 Perfil de energía potencial de las rutas de reacción 1 y 2.

Teniendo en cuenta las hipótesis mecanísticas planteadas y los resultados experimentales, se procedió a modelar computacionalmente las especies que hacen parte de las rutas de reacción 1 y 2, y con ellas estudiar el perfil de energía potencial de los sistemas.

En cuanto a la ruta de reacción 1, la estructura del intermediario tetraédrico para la acilación se muestra en la Figura 77. Debido a que se trataría de una especie estable, que no debe presentar frecuencias imaginarias asociadas a transformación de enlaces, su optimización geométrica se realizó buscando un mínimo local en la SEP. La estructura colapsa formando los reactivos de partida, por lo que se considera que no se presentará como estructura intermediaria en el mecanismo de reacción modelado en fase gaseosa. Esta información es coherente con los estudios computacionales reportados por Fox [109] respecto a la formación del intermediario tetraédrico. Según el autor, la formación del intermediario depende de la naturaleza de los reactivos participantes en la sustitución nucleofílica y no siempre es observado en el transcurso de la reacción. Esta información es soportada en resultados experimentales y computacionales.

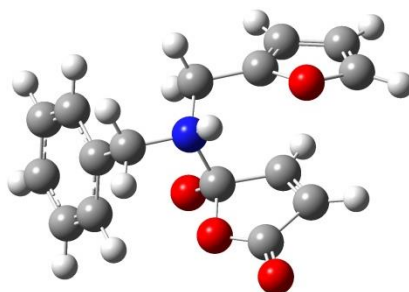


Figura 77. Estructura propuesta para el intermediario tetraédrico de la acilación en la ruta de reacción 1

A partir de los reactivos y productos de las dos rutas de reacción se modelaron las estructuras de transición a nivel teórico B3LYP/6-31G+(d), empleando la metodología basada en QSTn [23]. En las Figuras 78 y 79 se presentan las estructuras modeladas para las rutas de reacción 1 y 2.

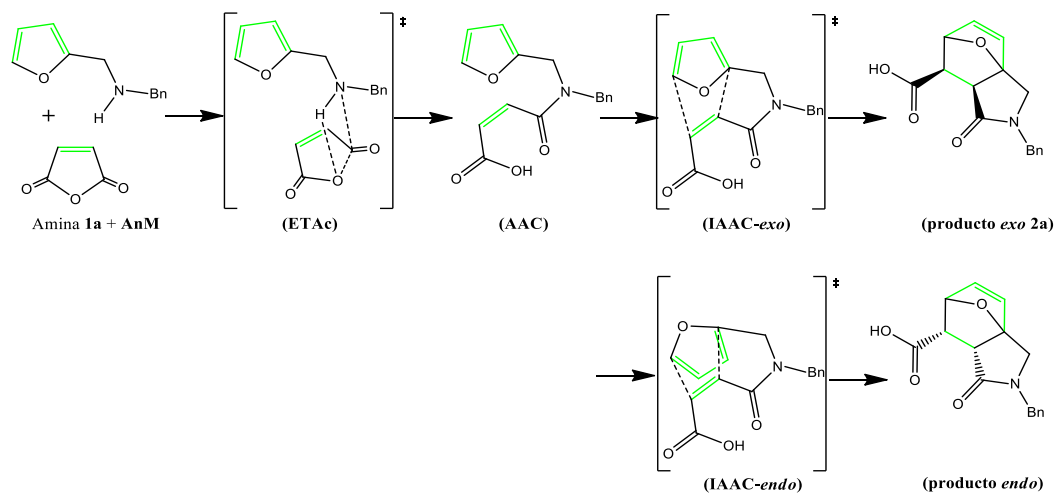


Figura 78. Ruta de reacción modelada 1.

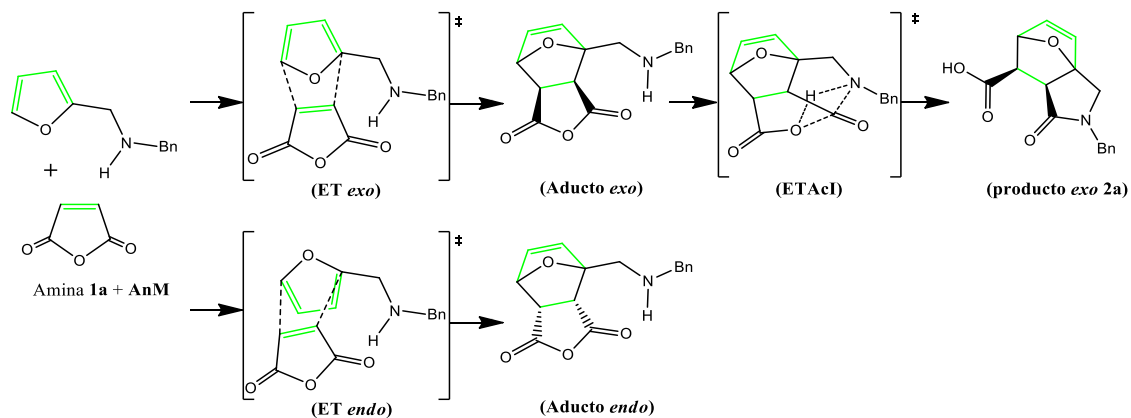


Figura 79. Ruta de reacción modelada 2.

La energía potencial de las moléculas se corrigió con la energía de punto cero (ZPE), y a partir de esos valores se generó el perfil de energía potencial (ver Figura 80). En el gráfico de energía potencial se puede verificar que la acilación inicial de la amina (ruta 1) presenta una barrera de energía de 38.46 Kcal/mol frente a la cicloadición DA inicial (ruta 2) con una barrera de 22.62 Kcal/mol, esto significa que la cicloadición inicial es 15.84 Kcal/mol más estable que la acilación.

Siguiendo la ruta 1 hacia la derecha, se identifica que el intermediario **AAC** corresponde a un mínimo de energía con una diferencia de -9.53 Kcal/mol respecto a los reactivos y de 48 Kcal/mol respecto a la estructura de transición que lo genera. La **IAAC-*exo*** posee una barrera de energía de 22.24 Kcal/mol. La diferencia energética entre el **AAC** y el **producto *exo* 2a** es de aproximadamente 1 kcal/mol, pero este valor es incierto debido a que se encuentra dentro del error computacional del nivel teórico empleado¹². La **IAAC-*endo*** posee una energía de 7.26 Kcal/mol mayor respecto a la **IAAC-*exo*** y el **producto *exo* 2a** es 15.66 Kcal/mol más estable que el **producto *endo***. Debido a su mayor barrera energética, la acilación corresponde a la etapa lenta de la reacción.

En cuanto a la ruta 2 (hacia la izquierda), los aductos en configuraciones *endo* y *exo* presentan energías muy similares y una diferencia máxima de 1,5 Kcal/mol respecto a los reactivos amina **1a** y **AnM**. La barrera energética que presentan es de 19.10 y 22.62 Kcal/mol respectivamente, similar al valor **IAAC-*exo***. La estructura **ET *endo*** es mas estable que **ET *exo*** por apenas 3.5 Kcal/mol. La barrera energética de acilación intramolecular **ET AcI**, es de 27 Kcal/mol respecto al **aducto *exo***, y cerca de 10 Kcal/mol más estable que la **ET Ac** de la ruta 1. El **producto *exo* 2a** es 10.3 Kcal/mol más estable que el **aducto *exo***. En este caso la acilación intramolecular corresponde a la etapa determinante de la velocidad de reacción.

¹² Valores determinados en test G2: Desviación media absoluta (MAD)=3.9 Kcal/mol; desviación estándar=3.2 Kcal/mol; Error máximo absoluto=15.2 Kcal/mol.

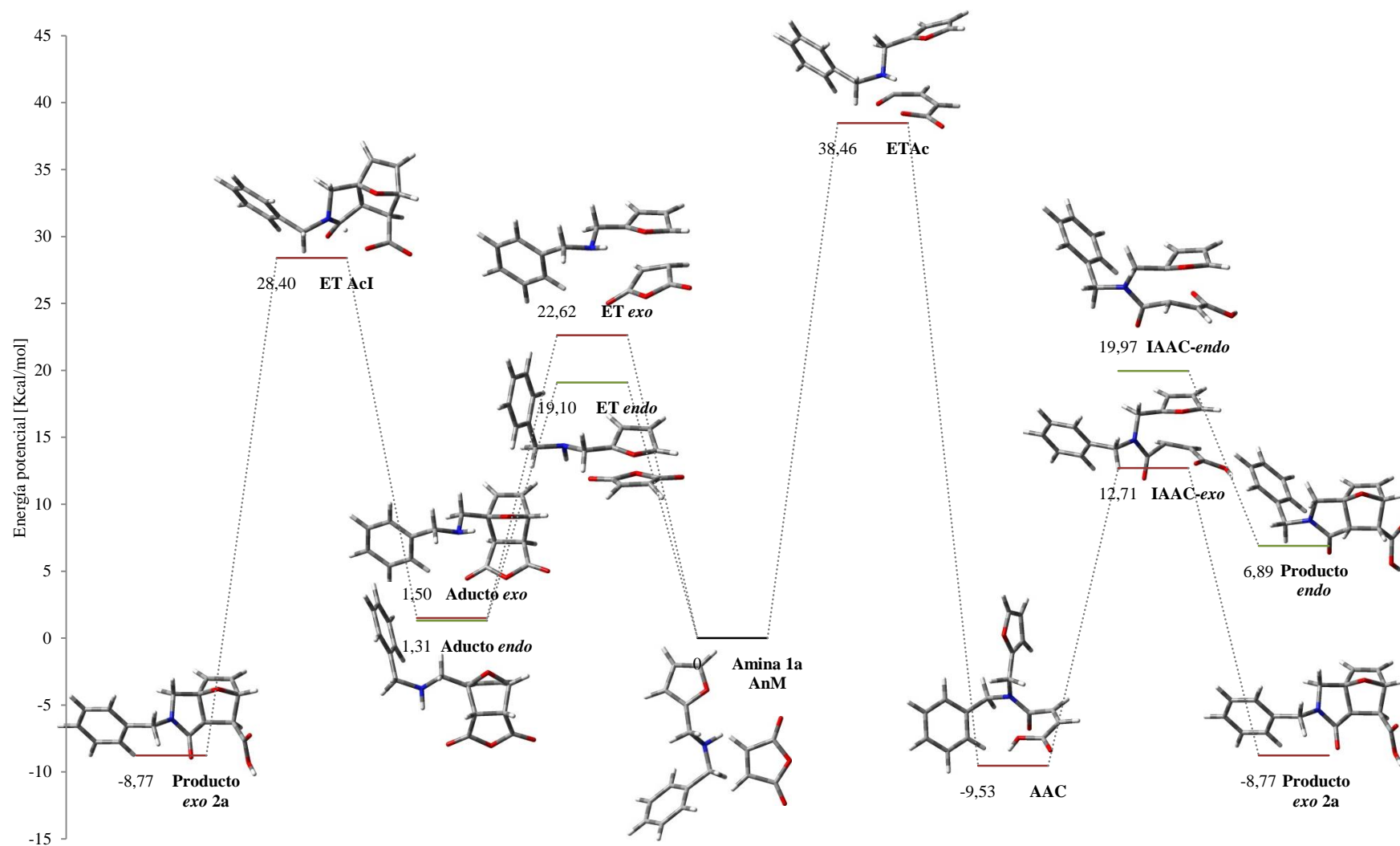


Figura 80. Perfil de energía potencial las rutas de reacción 1 (hacia la derecha), y 2 (hacia la izquierda) entre amina **1a** y AnM, calculado a nivel B3LYP/6-31G+(d). Las energías son relativas a los reactivos e incluyen la corrección vibracional ZPE.

Las estructuras de transición de cicloadición DA de la ruta 1 (ver Figura 81) presentan marcada asimetría en la magnitud del enlace asociado al vector de transición, siendo de 1.70 y 2.45 Å para **IAAC-endo** y, 1.91 y 2.37 Å para **IAAC-exo**¹³. La mayor asimetría se presenta en la estructura **IAAC-endo** y su acomodamiento para la reacción DA se distorsiona debido posiblemente a impedimentos estéricos. Por su parte, la **IAAC-exo** presenta posicionamiento adecuado entre el dieno y el dienófilo que puede garantizar la efectividad en las interacciones orbitales.

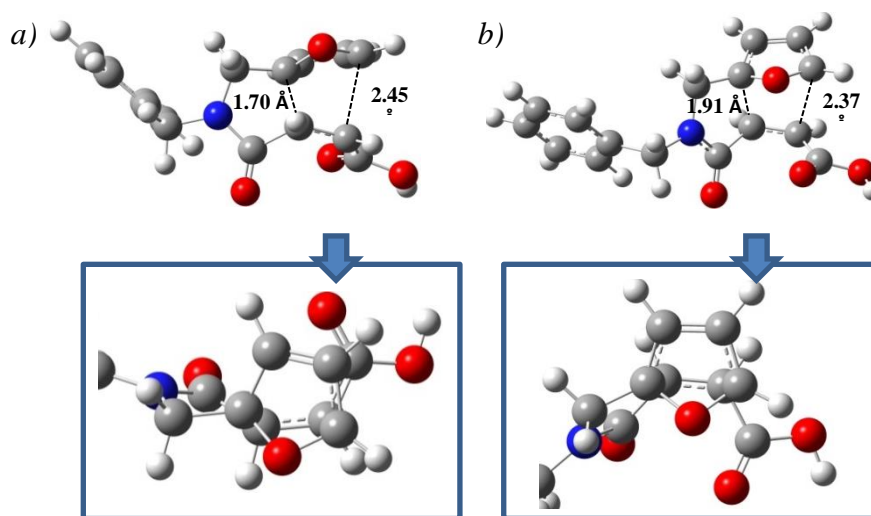


Figura 81. Estructuras de transición de cicloadición DA ruta 1: a) **IAAC-endo**, b) **IAAC-exo**.

En cuanto a las estructuras de transición de cicloadición DA de la ruta 2 (ver Figura 82), la **ET endo** presenta longitudes de enlace de 2.24 y 1.98 Å que sugieren menor asimetría de interacción y un buen posicionamiento entre dieno y dienófilo como se aprecia en las ampliación de la figura. La **ET exo** presenta mayor asimetría que la estructura **ET endo** con enlaces de 2.49 y 1.89 Å, sumados a la posibilidad de que exista una interacción electrostática de tipo Van der Waals entre la función amino y el carbonilo próximo del **AnM**. Esta interacción podría generar la distorsión del acomodamiento Diels Alder rotando ligeramente el **AnM** respecto al anillo furano. La distancia entre el nitrógeno y el carbono participantes en dicha interacción en la **ET exo** es de 3.26 Å, mientras que los radios de Van Der Waals reportados para los átomos de carbono y nitrógeno suman 3.25 Å.

¹³ La estructura ideal de la cicloadición DA efectuada entre butadieno y etileno presenta una longitud de 2.27 Å en ambos enlaces asociados al vector de transición [29].

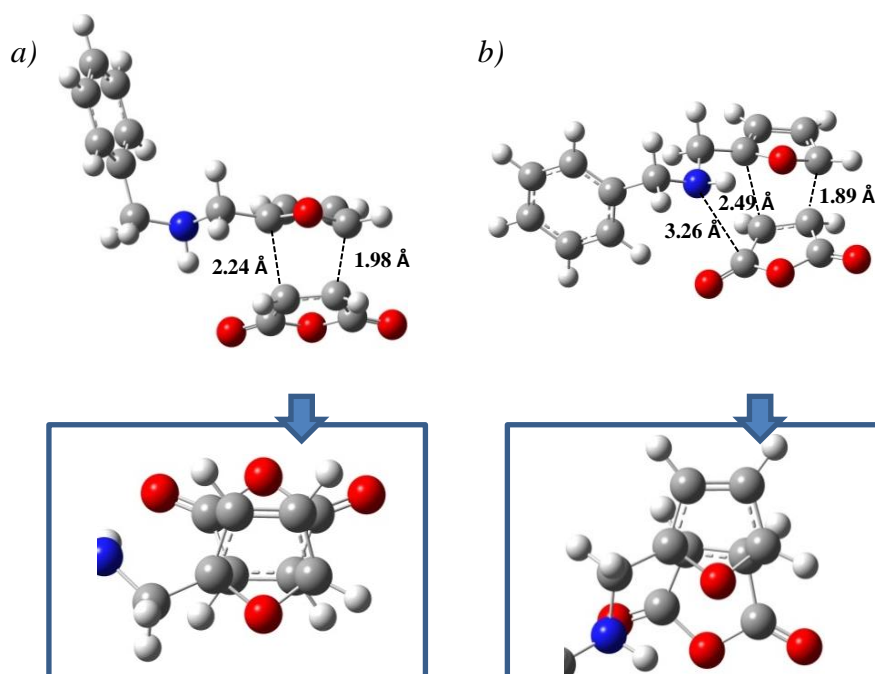


Figura 82. Estructuras de transición de cicloadición DA de la ruta 2: **a) ET endo**, **b) ET exo**.

El modelamiento del **aducto exo** formado muestra que esta interacción se hace muy importante debido a que su distancia se reduce a 3.06 Å como se muestra en la Figura 83. La interacción de Van der Waals en la **ET exo** y el **aducto exo**, podría ser la razón de que experimentalmente solamente se observe la formación del **producto 2a** en configuración *exo*.

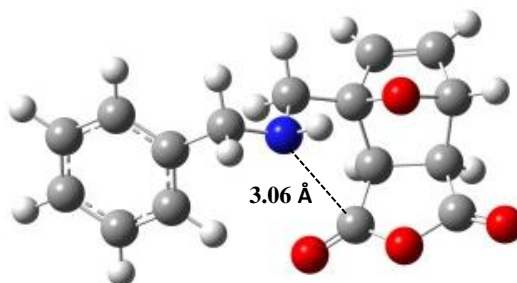


Figura 83. Aducto *exo* de la ruta 2

Por otro lado, las especies de transición de las acilaciones **ET Ac** (Ruta 1) y **ET AcI** (Ruta 2) (ver Figura 84), presentan estructuras similares y en ambos casos se presenta la sustitución nucleofílica sobre el carbono carbonílico a una distancia de 1.57 y 1.53 Å respectivamente, con la correspondiente apertura del anillo del anhídrido. En ambas estructuras se presenta la transferencia protónica desde la amina hacia el oxígeno central

del anhídrido, con longitudes de enlace N-H = 1.04 Å y O-H = 1.84 Å para **ET Ac** y N-H = 1.13 Å y O-H = 1.50 Å para **ET AcI**. El enlace que soporta al oxígeno aceptor en las estructuras se acorta hasta 1.29 Å, adquiriendo el carácter de doble enlace.

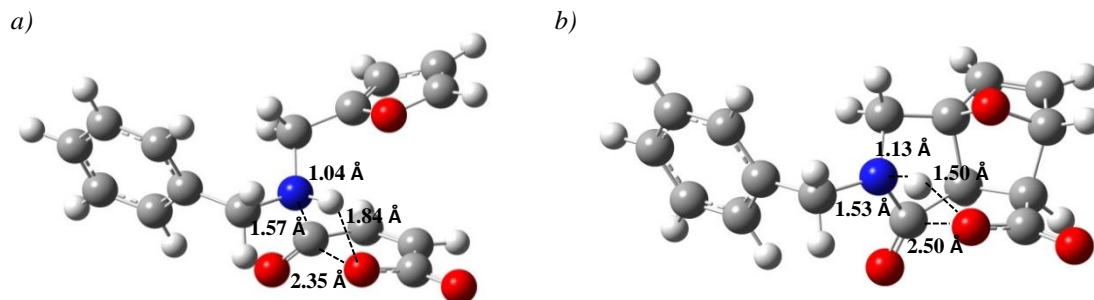


Figura 84. Estructuras de transición de la acilación: **a)** **ET Ac** (Ruta 1) y **b)** **ET AcI** (Ruta 2).

A pesar de la similitud existente entre las estructuras de transición, la barrera de energía para **ET Ac** es mayor que para **ET AcI**, con una diferencia de 10 Kcal/mol. Esta diferencia podría corresponder a la estabilidad que ofrece el desarrollo de la reacción de forma intramolecular y a la existencia de la interacción de Van der Waals.

Teniendo en cuenta nuestras evidencias experimentales y el análisis computacional de las estructuras y los caminos de reacción propuestos, se deduce que no existe evidencia contundente que indique cual es el mecanismo de reacción por el cual transcurre la formación del producto **2a**. Sin embargo, se puede identificar que los dos mecanismos son lógicos y la diferencia entre sus barreras energéticas no es demasiado grande. Esto implica que se pueda dar el favorecimiento en un sentido u otro por efecto del disolvente o la temperatura. Por esta razón se hace necesario un estudio computacional que contemple estos dos factores. Adicionalmente, en las dos rutas de reacción se verifica la selectividad *exo* del producto, ya sea por el estado de transición intramolecular favorecido (ruta 1), o por interacciones moleculares de tipo Van der Waals que pueden conducir a la formación selectiva de uno de los dos aductos (ruta 2).

6. CONCLUSIONES

El estudio teórico-experimental del sistema de reacción y los productos de cicloadición Diels Alder de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina **1a**, y *N*-bencil-*N*-(2-furanilmetil)acetamida **1b**, empleando como dienófilo anhídrido maléico (**AnM**), se realizó satisfactoriamente.

Las condiciones de síntesis del precursor *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (**1a**) mediante aminación reductiva indirecta se modificaron en el marco de la química verde. La implementación de etanol como disolvente azeotropante y la activación por microondas, permitieron la obtención de excelentes rendimientos en un procedimiento más limpio, rápido y práctico. Esta nueva metodología es evaluada como un proceso con buen acercamiento verde. El producto presenta inversión de nitrógeno por tunneling, la cual se ve reflejada en la obtención del racemato de su derivado **2a**.

La reacción de cicloadición Diels Alder de la amina **1a** con **AnM** desarrollada en tolueno, presenta variación de la velocidad de reacción en función de la concentración de sustratos. La implementación de análisis termogravimétrico del sistema de reacción permitió determinar eficientemente la temperatura a la cual se obtienen los mayores rendimientos en el menor tiempo de reacción. Por otra parte, la implementación de la metodología *on water* para la obtención del aducto Ácido 2-bencil-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisindol-7-carboxílico (**2a**), alcanzó excelentes rendimientos, durante muy corto tiempo de reacción a temperatura ambiente y empleando el disolvente verde por excelencia. Por esta razón, la metodología se evaluó como un proceso totalmente verde. Tanto la síntesis en tolueno como en agua permiten únicamente el aislamiento del aducto en configuración *exo*, que presenta composición racémica. En estado sólido, los estereoisómeros se arreglan formando dímeros contrapuestos unidos por puentes de hidrógeno O-H...O, que se acomodan en capas estabilizadas por puentes de hidrógeno C-H...O para formar un sistema cristalino monoclinico.

La implementación de la metodología *on water* puede llegar a presentar limitaciones en su efectividad debido a la posibilidad de que los reactivos se hidrolicen e inactiven frente a la cicloadición DA.

La cicloadición DA entre la amina **1a** y **AnM** para la obtención del aducto **2a**, transcurre con el anhídrido y no con el ácido maléico. Esto significa que la apertura del anillo no sucede antes de que el anhídrido se enlace a la amina. El seguimiento de la reacción mediante TGA-DSC, su desarrollo en tolueno y *on water*, permiten verificar que la reacción

on water modifica la cinética de la reacción porque se reduce la temperatura de activación desde 60° hasta temperatura ambiente.

La acilación de la amina **1a** con anhídrido acético, conlleva a la obtención de *N-bencil-N-(2-furanilmetil) acetamida (1b)*, con excelente rendimiento. La implementación de zinc como catalizador, aumenta considerablemente la velocidad de reacción por lo que la metodología se hace más llamativa para la síntesis total. Las estrategias de síntesis ensayadas en el contexto verde, no logran generar rendimientos superiores al 50%. Así, se mantiene la premisa de desarrollar una metodología más efectiva en la acetilación de aminas que mejore la economía atómica.

El producto amida **1b** presenta isomería *E-Z* respecto al grupo acetilo, por lo que la RMN de los isómeros presenta ambientes diferenciados. La mezcla *E-Z* presenta una composición de 53 y 47% respectivamente. La exploración de la superficie de energía potencial del producto, permite predecir la existencia de cinco conformaciones distinguibles a 25°C y 1 Atm de presión, generadas por la rotación de los sustituyentes de la amida y la isomería *E-Z*. Se espera que tres de las cinco estructuras puedan llegar a ser observables experimentalmente mediante técnicas espectroscópicas de alta resolución.

Se reporta por primera vez la síntesis de *N-bencil-N-((1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-epoxiisobenzo-4-furanil)metil)acetamida (2b)*. El análisis termogravimétrico permitió establecer la temperatura favorable para obtener el mayor rendimiento posible, en condiciones de alta concentración. El rendimiento de la reacción es del 30 % y el aducto corresponde al isómero *exo* con configuración *Z* del grupo acetilo. El bajo rendimiento es atribuido a la inestabilidad que presenta el aducto, justificada por la reversibilidad de la cicloadición DA. El aislamiento del producto se logró mediante cristalización en frío por adición de diclorometano-heptano sobre la mezcla de reacción. La descomposición de la molécula por retro-DA a temperatura ambiente genera la mezcla de isómeros de la amida **1b**, por lo que se infiere que la barrera de interconversión *E-Z* favorece el equilibrio entre los isómeros.

Las sales orgánicas *Monomaleato de mono(N-bencil-1-(2-furanil)metanaminio) (M1a)* y *Acetato de N-bencil-1-(2-furanil)metanaminio (A1a)*, son preparadas por la reacción de la amina **1a** con los ácidos carboxílicos respectivos. Su fácil obtención con excelentes rendimientos es indicio de que la función amina secundaria presenta alta basicidad. Esta característica implica que el empleo de la amina en otros procesos químicos que incluyan funciones ácidas, conducirá a sales e impedirá la participación de la amina en otro tipo de reacciones.

La escala valorativa del acercamiento verde implementada, posee componentes subjetivos que a primera vista serían ineficientes en la evaluación. Sin embargo, su práctica demostró efectividad en la valoración de los procedimientos, ofreciendo una perspectiva global acertada, en cuanto al acercamiento verde de cada metodología. Prueba de ello es la sensibilidad de la evaluación cuando se incorporan disolventes peligrosos en la marcha sintética.

Los resultados de la implementación de la química computacional en la investigación, demuestran su potencial para fortalecer la experimentación a partir de la predicción y el modelamiento de los sistemas en estudio. El empleo del nivel teórico B3LYP/6-31G+(d) fue considerablemente efectivo en la predicción estructural. Sin embargo, presenta variabilidad en el acercamiento de las predicciones vibracionales de las especies modeladas.

Las mediciones experimentales de la mezcla de reacción entre la amina **1a** y **AnM**, el análisis computacional de las estructuras y los caminos de reacción propuestos, sugieren que es necesario un estudio más profundo del sistema químico que permita obtener evidencia contundente acerca del mecanismo de reacción por el cual transcurre la formación del producto **2a**. Se puede identificar que los dos mecanismos son lógicos y la diferencia entre sus barreras energéticas no es demasiado grande. Esto implica que se pueda dar el favorecimiento en un sentido u otro por efecto del disolvente o la temperatura. Adicionalmente, en las dos rutas de reacción se verifica la selectividad *exo* del producto, ya sea por el estado de transición intramolecular favorecido (ruta 1), o por interacciones moleculares de tipo Van der Waals que pueden conducir a la formación selectiva de uno de los dos aductos (ruta 2).

7. REFERENCIAS

- [1] J. A. Joule and K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed. John Wiley y Sons Ltd, 2010.
- [2] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, and G. Vassilikogiannakis, "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis," *Angew. Chemie*, vol. 41, pp. 1668–1698, 2002.
- [3] A. Taticchi and F. Fringuelli, *The Diels-Alder Reaction Selected practical methods*, vol. 3. 2002.
- [4] D. Prajapati, D. Borthakur, and J. Sandhu, "Intramolecular Diels-Alder Reaction with Furans: Effect of the Substitution Pattern Reinvestigated," *J. Chem. Soc.*, vol. 40, pp. 142–143, 1993.
- [5] R. Murali, H. S. Surya Prakash Rao, and H. W. Scheeren, "Intra-molecular Diels-Alder reactions of citraconamic acids from furfurylamines and citraconic anhydride: Effects of substitution in the furan ring on regioselectivity," *Tetrahedron*, vol. 57, no. 15, pp. 3165–3174, 2001.
- [6] V. P. Zaytsev, N. M. Mikhailova, I. K. Airiyan, E. V Galkina, V. D. Golubev, E. V Nikitina, F. I. Zubkov, and A. V Varlamov, "Cycloaddition of Furfurylamines to Maleic Anhydride and its Substituted derivatives," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 48, no. 3, pp. 505–513, 2012.
- [7] F. I. Zubkov, E. V Boltukhina, K. F. Turchin, S. Borisov, and A. V Varlamov, "New synthetic approach to substituted isoindolo [2,1-*a*] quinoline carboxylic acids via intramolecular Diels–Alder reaction of 4-(*N*-furyl-2)-4-arylamino-1-butenes with maleic anhydride," *Tetrahedron*, vol. 61, pp. 4099–4113, 2005.
- [8] A. V. Varlamov, E. V. Boltukhina, F. I. Zubkov, N. V. Sidorenko, A. I. Chernyshev, and D. G. Grudin, "Preparative Synthesis of 7-Carboxy-2-*R*-isoindol-1-ones," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 40, no. 1, pp. 22–28, 2004.
- [9] P. Sarang, A. Yadav, P. Patil, U. Krishna, G. Trivedi, and M. Salunkhe, "Synthesis of Advanced Intermediates of Lennoxamine Analogues," *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 2007, no. 7, pp. 1091–1095, 2007.
- [10] D. Lednicher, *Organic Chemistry of Drug Synthesis. Volumen 7*. New Jersey: John Wiley y Sons Ltd, 2008.
- [11] K. Lewis, "Platforms for antibiotic discovery," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 12, no. 5, pp. 371–387, 2013.
- [12] B. Maggio, D. Raffa, M. Valeria, M. Grazia, F. Plescia, S. Cascioferro, G. Cancemi, M. Lauricella, D. Carlisi, and G. Daidone, "Synthesis and antiproliferative activity of new derivatives containing the polycyclic system 5,7:7,13-dimethanopyrazolo[3,4-*b*]pyrazolo[30,40:2,3]azepino[4,5-*f*]azocine," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 72, pp. 1–9, 2014.
- [13] S. De Cesco, S. Deslandes, E. Therrien, D. Levan, M. Cueto, R. Schmidt, L. D. Cantin, A. Mittermaier, L. Juillerat-Jeanneret, and N. Moitessier, "Virtual screening and computational optimization for the discovery of covalent prolyl oligopeptidase inhibitors with activity in human cells," *J. Med. Chem.*, vol. 55, no. 14, pp. 6306–6315, 2012.
- [14] M. E. Welsch, S. a Snyder, and B. R. Stockwell, "Privileged Scaffolds for Library

- Design and Drug Discovery,” *NIH Public Access*, vol. 14, no. 3, pp. 347–361, 2010.
- [15] C. Reyes, F. Muñoz, G. Llanos, M. Nuñez, and I. Torrecillas, “Estructuras privilegiadas basadas en productos naturales, alternativa en la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos,” *Biocancer*, vol. 5, pp. 171–182, 2011.
- [16] Á. Messeguer, “Los Químicos Y El Descubrimiento De Fármacos,” *The Spanish ion Channel Initiative*, Barcelona, 2010.
- [17] F. Peláez, “Paradigmas actuales en las etapas tempranas del proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos,” *An. Quím.*, vol. 107, no. 1, pp. 36–45, 2011.
- [18] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, and P. S. Baran, “The Art and Science of Total Synthesis,” *Angew. Chemie*, vol. 39, pp. 44–122, 2000.
- [19] P. Cabildo, P. Cornago, C. León, E. Santos, A. Farfan, M. Perez, and D. Sanz, *Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental . Química verde*, 1st ed. Madrid: Libreria UNED, 2006.
- [20] E. US EPA, OCSPP, OPPT, “Basics of Green Chemistry,” 2016. [Online]. Available: <http://www2.epa.gov/green-chemistry/basics-green-chemistry#bookmarks>.
- [21] D. Claeys, “Combination of Experimental and Computational Chemistry in the Synthesis of New Azaheterocycles,” 2009.
- [22] E. G. Lewars, *Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, 2nd ed. Ontario: Springer, 2011.
- [23] J. Foresman and Ae. Frisch, *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods*, 2nd ed. Gaussian Inc, 1998.
- [24] M. I. Flores, “Estudio de la reaccion de Diels-Alder por etapas y multicomponentes promovidas por radiacion infrarroja,” Instituto Politecnico Nacional de Mexico, 2008.
- [25] P. Sykes, *Mecanismos De Reacción En Química Orgánica*, 6th ed. Barcelona: Reverté, 1985.
- [26] D. Yepes, O. Donoso-tauda, P. Pe, P. Politzer, and P. Jaque, “The reaction force constant as an indicator of synchronicity/nonsynchronicity in [4+2] cycloaddition processes,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 15, pp. 7311–7320, 2013.
- [27] L. R. Domingo, “Why Diels-Alder Reactions Are Non-Concerted Processes,” *J. Chile Chem. Soc.*, vol. 59, no. 3, pp. 2615–2618, 2014.
- [28] J. S. Murray, D. Yepes, P. Jaque, and P. Politzer, “Insights into some Diels–Alder cycloadditions via the electrostatic potential and the reaction force constant,” *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1053, pp. 270–280, 2015.
- [29] L. R. Domingo, “State of the Art of the Bonding Changes along the Diels-Alder Reaction between Butadiene and Ethylene: Refuting the Pericyclic Mechanism,” *Org. Chem. Curr. Res.*, vol. 2, no. 3, 2013.
- [30] D. Yepes, J. S. Murray, P. Pérez, L. R. Domingo, P. Politzer, and P. Jaque, “Complementarity of reaction force and electron localization function analyses of asynchronicity in bond formation in Diels–Alder reactions,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 16, pp. 6726–6734, 2014.
- [31] T. A. Eggelte, H. de Koning, and H. O. Huisman, “Diels-Alder reaction of furan with some dienophiles,” *Tetrahedron*, vol. 29, no. 16, pp. 2491–2493, 1973.

- [32] J. D. Corredor, "Revisión: Cicloadición Diels Alder de furano en agua," *Investig. Joven*, vol. 4, no. 1, pp. 23–28, 2017.
- [33] W. C. Lee, Martin W; Herndon, "Stereochemistry of the Furan-Maleic Anhydride Cycloaddition," *J. Org. Chem. Notes*, vol. 43, no. 3, p. 518, 1978.
- [34] C. García-Astrain, A. Gandini, D. Coelho, I. Mondragon, A. Retegi, A. Eceiza, M. A. Corcuera, and N. Gabilondo, "Green chemistry for the synthesis of methacrylate-based hydrogels crosslinked through Diels-Alder reaction," *Eur. Polym. J.*, vol. 49, no. 12, pp. 3998–4007, 2013.
- [35] A. Sanyal, "Diels-alder cycloaddition-cycloreversion: A powerful combo in materials design," *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 211, no. 13, pp. 1417–1425, 2010.
- [36] M. A. Tasdelen, "Diels–Alder 'click' reactions: recent applications in polymer and material science," *Polym. Chem.*, vol. 2, no. 10, p. 2133, 2011.
- [37] A. Gandini, "The furan/maleimide Diels-Alder reaction: A versatile click-unclick tool in macromolecular synthesis," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 38, no. 1, pp. 1–29, 2013.
- [38] R. Conyers, J. Mazzone, M. Siegler, and G. Posner, "Regiocontrolled and stereocontrolled syntheses of polysubstituted aminocyclohexanes: mild inverse-electron-demand Diels–Alder cycloadditions," *Tetrahedron Lett.*, 2016.
- [39] L. Brulíková, A. Harrison, and M. Miller, "Stereo and regioselectivity of the hetero-Diels–Alder reaction of nitroso derivatives with conjugated dienes," *Beilstein J. Chem.*, 2016.
- [40] C. Chapuis, D. Skuy, and J. de Saint Laumer, "Endo/exo Stereoselectivity in Diels Alder Reactions of α , β Dialkylated Conjugated Enals to Cyclic 1, 3 Dienes: Intermediates in the Synthesis of (–) β Santalol," *Chemistry (Easton)*, 2014.
- [41] J. Hooper, N. James, and E. Bozkurt, "Medium-Ring Effects on the Endo/Exo Selectivity of the Organocatalytic Intramolecular Diels–Alder Reaction," *J. Org. Chem.*, 2015.
- [42] M. Davis and J. Pacheco, "Diels-Alder reactions catalyzed by Lewis acid containing solids: renewable production of bio-plastics," *US Pat. 9108979*, 2015.
- [43] J. Ishihara, S. Nakadachi, and Y. Watanabe, "Lewis Acid Template-Catalyzed Asymmetric Diels–Alder Reaction," *J. Org. Chem.*, 2015.
- [44] T. Gatzemeier, M. van Gemmeren, and Y. Xie, "Asymmetric Lewis acid organocatalysis of the Diels–Alder reaction by a silylated C–H acid," *J. Org. Chem.*, 2016.
- [45] J. Bah and J. Franzén, "Carbocations as Lewis Acid Catalysts in Diels–Alder and Michael Addition Reactions," *Eur. J. Chem.*, 2014.
- [46] L. He, G. Laurent, P. Retailleau, and B. Folléas, "Highly Enantioselective Aza-Diels–Alder Reaction of 1-Azadienes with Enecarbamates Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids," *Angew. Chemie*, 2013.
- [47] M. Lalonde and M. McGowan, "Enantioselective Formal Aza-Diels–Alder Reactions of Enones with Cyclic Imines Catalyzed by Primary Aminothiureas," *J.*, 2013.
- [48] X. Jiang and R. Wang, "Recent developments in catalytic asymmetric inverse-electron-demand Diels–Alder reaction," *Chem. Rev.*, 2013.
- [49] K. Speck and T. Magauer, "The chemistry of isoindole natural products," *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 9, pp. 2048–2078, 2013.

- [50] Y. Zhou, P. Chen, X. Lv, J. Niu, Y. Wang, M. Lei, and L. Hu, "A facile and efficient method for the synthesis of *N*-substituted isoindolin-1-one derivatives under Pd(OAc)₂/HCOOH system," *Tetrahedron Lett.*, vol. 58, no. 23, pp. 2232–2235, 2017.
- [51] Y. Tian, J. Wei, M. Wang, G. Li, and F. Xu, "Hantzsch ester triggered metal-free cascade approach to isoindolinones," *Tetrahedron Lett.*, vol. 59, no. 19, pp. 1866–1870, 2018.
- [52] Y. Jiang, K. Xu, and C. Zeng, "Use of Electrochemistry in the Synthesis of Heterocyclic Structures," *Chem. Rev.*, vol. 118, pp. 4485–4540, 2017.
- [53] P. Wu, A. Michael, R. Guilleux, M. Ohsten, and T. E. Nielsen, "Tandem Mannich/Diels–Alder reactions for the synthesis of indole compound libraries," *RCS Adv.*, vol. 6, pp. 46654–46657, 2016.
- [54] M. H. El-Wakil, H. M. Ashour, M. N. Saudi, A. M. Hassan, and I. M. Labouta, "Design, synthesis and molecular modeling studies of new series of antitumor 1,2,4-triazines with potential c-Met kinase inhibitory activity," *Bioorg. Chem.*, vol. 76, pp. 154–165, 2018.
- [55] R. Dua, S. Shrivastava, S. L. Shrivastava, and S. K. Srivastava, "Green Chemistry and Environmentally Friendly Technologies: A Review," *Middle-East J. Sci. Res.*, vol. 11, no. 7, pp. 846–855, 2012.
- [56] A. Miranda, Rene; Penierres, Jose; Obaya, *Quimica Verde Experimental*, Primera Ed. Ciudad de Mexico, 2013.
- [57] M. L. M. Galicia, J. O. Martínez, L. B. Reyes-sánchez, O. Martín, G. A. A. Razo, A. Obaya, and R. Miranda, "¿Qué tan verde es un experimento?," *Educ. Quim.*, vol. 22, no. 3, pp. 240–248, 2011.
- [58] F. Carey and R. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Reactions and Synthesis*, 5th ed. Springer, 2007.
- [59] B. T. Cho and S. K. Kang, "Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions," *Tetrahedron*, vol. 61, pp. 5725–5734, 2005.
- [60] M. B. Smith, "Preparation of Amines," in *Compendium of Organic Synthetic Method*, vol. 9, pp. 117–139, 2014.
- [61] Y. Bekdemir and K. Efil, "Microwave Assisted Solvent-Free Synthesis of Some Imine Derivatives," *Org. Chem. Int.*, pp. 1–5, 2014.
- [62] K. Nagaiah, V. N. Kumar, R. S. Rao, and B. V. S. Reddy, "Efficient Protocol for Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Borohydride in an Ionic Liquid/H₂O System," *Synth. Comun. An Int. J. rapid Comun. Synth. Org. Chem.*, vol. 36, no. 22, pp. 3345–3352, 2006.
- [63] Z. Hu, N. Ma, J. Zhang, W. Hu, and H. Wang, "Paladium meditated C Phenyl–H bond activation of 2-furylimines versus tert-2-furylbenzylamines," *Polyhedron*, 2014.
- [64] F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.
- [65] H. Lundberg, F. Tinnis, N. Selander, and H. Adolfsson, "Catalytic amide formation from non-activated carboxylic acids and amines," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 43, pp. 2714–2742, 2014.
- [66] G. Brahmachari, S. Laskar, and S. Sarkar, "A green approach to chemoselective *N*-

- acetylation of amines using catalytic amount of zinc acetate in acetic acid under microwave irradiation,” *Indian J. Chem.*, vol. 49, no. B, pp. 1274–1281, 2010.
- [67] G. Brahmachari and S. Laskar, “A very simple and highly efficient procedure for *N*-formylation of primary and secondary amines at room temperature under solvent-free conditions,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 51, no. 17, pp. 2319–2322, 2010.
- [68] G. Brahmachari, S. Laskar, and S. Sarkar, “Metal acetate/metal oxide in acetic acid: an efficient reagent for the chemoselective *N*-acetylation of amines under green conditions,” *J. Chem. Res.*, pp. 288–295, 2010.
- [69] M. Hosseini-Sarvari and H. Sharghi, “ZnO as a New Catalyst for *N*-Formylation of Amines under Solvent-Free Conditions ZnO under solvent-free conditions,” *J. Org. Chem. Note*, vol. 71, no. 17, pp. 6652–6654, 2006.
- [70] M. Hosseini-sarvari, “Greener Solvent-Free Reactions on ZnO,” in *Green Chemistry-Environmentally Benign Approaches*, vol. 1, pp. 103–120, 2012.
- [71] M. Hosseini Sarvari and H. Sharghi, “Zinc oxide (ZnO) as a new, highly efficient, and reusable catalyst for acylation of alcohols, phenols and amines under solvent free conditions,” *Tetrahedron*, vol. 61, no. 46, pp. 10903–10907, 2005.
- [72] S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V Fokin, H. C. Kolb, and K. B. Sharpless, “‘On Water’: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension,” *Angew. Chemie*, vol. 44, pp. 3275–3279, 2005.
- [73] A. Chanda and V. V Fokin, “Organic Synthesis ‘On Water,’” *Chem. Rev.*, vol. 109, pp. 725–748, 2009.
- [74] C. Li, “Organic Reactions in Aqueous Media with a Focus on Carbon–Carbon Bond Formations: A Decade Update,” *Chem. Rev.*, vol. 105, pp. 3095–3165, 2005.
- [75] S. Higson, F. Subrizi, T. D. Sheppard, and H. C. Hailes, “Chemical cascades in water for the synthesis of functionalized aromatics from furfurals,” *Green Chem.*, vol. 18, no. 7, pp. 1855–1858, 2016.
- [76] A. Meijer, S. Otto, and J. B. F. N. Engberts, “Effects of the Hydrophobicity of the Reactants on Diels-Alder Reactions in Water,” *J. Org. Chem.*, vol. 63, no. 24, pp. 8989–8994, 1998.
- [77] S. Otto and J. B. F. N. Engberts, “Diels–Alder reactions in water,” *Pure Appl. Chem.*, vol. 72, no. 7, pp. 1365–1372, 2000.
- [78] M. V. Gil, V. Luque-Agudo, E. Roman, and J. A. Serrano, “ChemInform Abstract: Expeditious ‘On-Water’ Cycloaddition Between *N*-Substituted Maleimides and Furans,” *Synlett*, vol. 25, no. 11, pp. 2179–2183, 2014.
- [79] J. Soto-delgado, A. Aizman, R. Contreras, and L. R. Domingo, “On the Catalytic Effect of Water in the Intramolecular Diels–Alder Reaction of Quinone Systems: A Theoretical Study,” *Molecules*, vol. 17, pp. 13687–13703, 2012.
- [80] J. Chandrasekhar, S. Shariffskul, and W. L. Jorgensen, “QM/MM Simulations for Diels-Alder Reactions in Water: Contribution of Enhanced Hydrogen Bonding at the Transition State to the Solvent Effect,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 106, no. 33, pp. 8078–8085, 2002.
- [81] A. Gómez, *Implementación de Cálculos computacionales en la enseñanza de las propiedades periódicas de los elementos, las moléculas y el enlace químico*. Tunja: Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, 2013.
- [82] J. W. Ochterski, “Thermochemistry in Gaussian,” *Gaussian*, vol. 1, p. 19, 2000.

- [83] S. Maeda, Y. Harabuchi, Y. Ono, T. Taketsugu, and K. Morokuma, "Intrinsic reaction coordinate: Calculation, bifurcation, and automated search," *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 115, no. 5, pp. 258–269, 2015.
- [84] A. M. Sarotti, R. A. Spanevello, and A. G. Suárez, "Assessing the halogen effect in Diels-Alder reactions involving chiral α -halo enones. A combined experimental and DFT computational approach," *Tetrahedron Lett.*, vol. 52, no. 32, pp. 4145–4148, 2011.
- [85] B. S. Jursic, "Suitability of furan, pyrrole and thiophene as dienes for Diels–Alder reactions viewed through their stability and reaction barriers for reactions with acetylene, ethylene and cyclopropene. An AM1 semiempirical and B3LYP hybrid density functional theory s," *J. Mol. Struct. Theochem*, vol. 454, no. 2–3, pp. 105–116, 1998.
- [86] S. Bouacha, A. K. Nacereddine, and A. Djerourou, "A theoretical study of the mechanism, stereoselectivity and Lewis acid catalyst on the Diels-Alder cycloaddition between furan and activated alkenes," *Tetrahedron Lett.*, vol. 54, no. 31, pp. 4030–4033, 2013.
- [87] R. S. Paton, S. Kim, A. G. Ross, S. J. Danishefsky, and K. N. Houk, "Experimental Diels-Alder reactivities of cycloalkenones and cyclic dienes explained through transition-state distortion energies," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 50, no. 44, pp. 10366–10368, 2011.
- [88] X. S. Xue, B. J. Levandowski, C. Q. He, and K. N. Houk, "Origins of Selectivities in the Stork Diels-Alder Cycloaddition for the Synthesis of (\pm)-4-Methylenegermine," *Org. Lett.*, vol. 20, pp. 6108–6111, 2018.
- [89] K. Ramírez-Gualito, N. López-Mora, H. A. Jiménez-Vázquez, J. Tamariz, and G. Cuevas, "The role of supramolecular intermediates in the potential energy surface of the Diels-Alder reaction," *J. Mex. Chem. Soc.*, vol. 57, no. 4, pp. 267–275, 2013.
- [90] L. J. Smith, S. M. Taimoory, R. Y. Tam, A. E. G. Baker, N. Bintah Mohammad, J. F. Trant, and M. S. Shoichet, "Diels-Alder Click-Cross-Linked Hydrogels with Increased Reactivity Enable 3D Cell Encapsulation," *Biomacromolecules*, vol. 19, no. 3, pp. 926–935, 2018.
- [91] D. D. Claeys, K. Moonen, B. I. Roman, V. N. Nemykin, V. V Zhdankin, M. Waroquier, V. Van Speybroeck, and C. V Stevens, "Synthesis of Tricyclic Phosphonopyrrolidines via IMDAF: Stereoselectivity," no. d, pp. 7921–7927, 2008.
- [92] G. M. Sheldrick, "SHELXS." *Acta Cryst.*, p. A64, 112–122., 2008.
- [93] K. Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, "Diamond-Crystal and Molecular Structure Visualization Crystal Impact." Germany, p. 102, 53227 Bonn.
- [94] S. Ouarna, H. K'tir, S. Lakrou, H. Ghorab, A. Amira, Z. Aouf, M. Berredjem, and N. E. Aouf, "An eco-friendly and highly efficient route for *N*-acylation under catalyst-free conditions," *Orient. J. Chem.*, vol. 31, no. 2, pp. 913–919, 2015.
- [95] D. J. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenb, "Gaussian 03." Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [96] C. F. Lo, K. Karan, and B. R. Davis, "Kinetic Studies of Reaction between Sodium Borohydride and Methanol, Water, and Their Mixtures," *Ind. Eng. Chem.*, vol. 46,

- no. 17, pp. 5478–5484, 2007.
- [97] M. (Mike) Lancaster and Royal Society of Chemistry (Great Britain), *Green chemistry : an introductory text*. Royal Society of Chemistry, 2010.
- [98] Normang. Gaylor, “Reduction with Complex Metal Hydrides,” *ACS B. Rev.*, p. 5135, 1956.
- [99] B. Culbertson, B.; Trivedi, *Maleic Anhydride*. New York, 1981.
- [100] J. Koskikallio, “Kinetics of the hydrolysis and formation of dimethylmaleic anhydride in solvent mixtures,” *Acta Chem. Scand.*, vol. 10, pp. 822–830, 1956.
- [101] A. R. Katritzky, H. He, K. Suzuki, D. A. D. C. J. Am, and C. Soc, “*N*-Acylbenzotriazoles: Neutral Acylating Reagents for the Preparation of Primary , Secondary , and Tertiary Amides,” *J. Org. Chem.*, vol. 65, no. 24, pp. 8210–8213, 2000.
- [102] S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, and A. Loupy, “Zinc Mediated Friedel-Crafts Acylation in Solvent-Free Conditions under Microwave Irradiation,” *Synthesis (Stuttg.)*, no. 18, pp. 2877–2881, 2003.
- [103] I. M. Alecu, J. Zheng, Y. Zhao, and D. G. Truhlar, “Computational thermochemistry: Scale factor databases and scale factors for vibrational frequencies obtained from electronic model chemistries,” *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 6, no. 9, pp. 2872–2887, 2010.
- [104] M. Pretsch, Erno; Buhlmann, Philippe; Badertscher, *Structure Determination of Organic Compounds*, 4th ed. Springer, 2009.
- [105] T. Steiner, “The hydrogen bond in the solid state.,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, no. 1, pp. 49–76, 2002.
- [106] G. M. Florio, T. S. Zwier, E. M. Myshakin, K. D. Jordan, E. L. Sibert, G. M. Florio, and T. S. Zwier, “Theoretical modeling of the OH stretch infrared spectrum of carboxylic acid dimers based on first-principles anharmonic couplings,” *J. Chem. Phys.*, vol. 118, no. 4, pp. 1735–1746, 2003.
- [107] W. E. Stewart and T. H. Siddall, “Nuclear magnetic resonance studies of amides,” *Chem. Rev.*, vol. 70, no. 5, pp. 517–551, 1970.
- [108] R. J. Abraham, L. Griffiths, and M. Perez, “¹H NMR spectra. Part 30: ¹H chemical shifts in amides and the magnetic anisotropy, electric field and steric effects of the amide group,” *Magn. Reson. Chem.*, vol. 51, no. 3, pp. 143–155, 2013.
- [109] J. M. Fox, O. Dmitrenko, L. Liao, and R. D. Bach, “Computational Studies of Nucleophilic Substitution at Carbonyl Carbon: the SN2 Mechanism versus the Tetrahedral Intermediate in Organic Synthesis,” *J. Org. Chem.*, vol. 69, no. 6, pp. 7317–7328, 2004.

Nuevas perspectivas de la investigación

Desarrollar el modelamiento computacional de las rutas de reacción entre amina **1a** y **AnM** empleando estructuras en fase condensada en tolueno (60 °C) y agua (25 °C). Desarrollar el análisis termoquímico completo de los mecanismos de reacción estudiados, empleando modelos teóricos más robustos tales como B3LYP/6-311G+(2d,p) ó CBS (Complete Basis Set), que permitan obtener valores de energía más exactos.

Desarrollar cálculos computacionales IRC y análisis del perfil de energía que brinden información completa de la termoquímica, sincronidad y movimiento electrónico propios del mecanismo de reacción del sistema amina **1a-AnM**.

Análisis de la estructura cristalina del aducto **2b** mediante DRX-sc para establecer los parámetros cristalográficos y la conformación estructural de la molécula.

Modelamiento y estudio computacional IRC de la cicloadición DA de la amida **1b** con **AnM** empleando modelos teóricos tales como B3LYP/6-31G+(d), B3LYP/6-311G+(2d,p) y/ó CBS.

ANEXOS

1. CARACTERIZACIÓN TEORICO-EXPERIMENTAL DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE *N*-BENCIL-1-(2-FURANIL)METANAMINA

1A. *N*-bencil-1-(2-furanil)metanamina (1a)

Tabla 1. Frecuencias vibracionales de amina 1a, experimentales (Infrarrojo y Raman), y teóricas corregidas (B3Lyp/6-31G+(d); factor λ^F :0,9614).

Vibración	Infrarrojo (cm ⁻¹)			Raman (cm ⁻¹)		
	Experimental	Teórico	Diferencia	Experimental	Teórico	Diferencia
$\nu(\text{N-H})$	3328	3490	-27,3	3324	3490	-31,3
$\nu_s(\text{C-H})$ furil				3146	3300	-26,6
$\nu_s(\text{C-H})$ furil	3114	3261	-21,1	3114	3260	-20,2
$\nu(\text{C-H})$ fenilo	3032	3199	-43,5	3059	3207	-24,2
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$	2929	3020	25,6	2928	3025	19,8
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$	2828	2945	-3,3	2840	2944	9,6
$\nu_s(\text{C=C})$ fenilo	1600	1637	26,2	1600	1637	26,2
$\nu_s(\text{C=C})$ furil	1504	1545	18,6	1503	1545	17,6
$\delta(\text{N-H})$	1454	1505	7,1	1449	1505	2,1
$\omega(\text{CH}_2)$	1350	1375	28,1			
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^2})$				1208	1232	23,6
$\nu(\text{C-N})$	1146	1143	47,1	1154	1143	55,1
$\tau(\text{CH}_2)$				1079	1119	3,2
$\rho(\text{CH}_2)$	1008	1009	37,9			
$\delta_{\text{IP}}(\text{Fenilo})$				1002	1017	24,3
$\nu(\text{C-O})$	928	958	7,0	925	958	4,0
$\omega(\text{C-H})$ furil	808	819	20,6			
$\delta(\text{N-H})$	808	801	37,9			
$\delta(\text{C-H})$ Fenilo	735	759	5,3			
	RMS		27,3	RMS		24,4

ν =estiramiento; δ =flexión; δs =tijereteo ω =aleteo; τ =torsión; ρ =rocking IP=en el plano; as=asimétrico; s=simétrico.

1B. Ácido 2-bencil-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisoindol-7-carboxílico (2a)

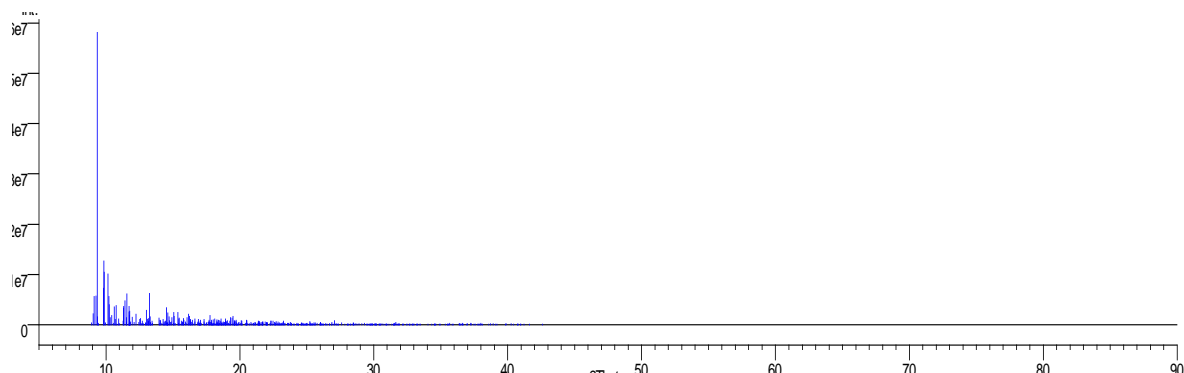


Figura 1. Patrón de difracción 5-90° 2 Θ del aducto **2a**

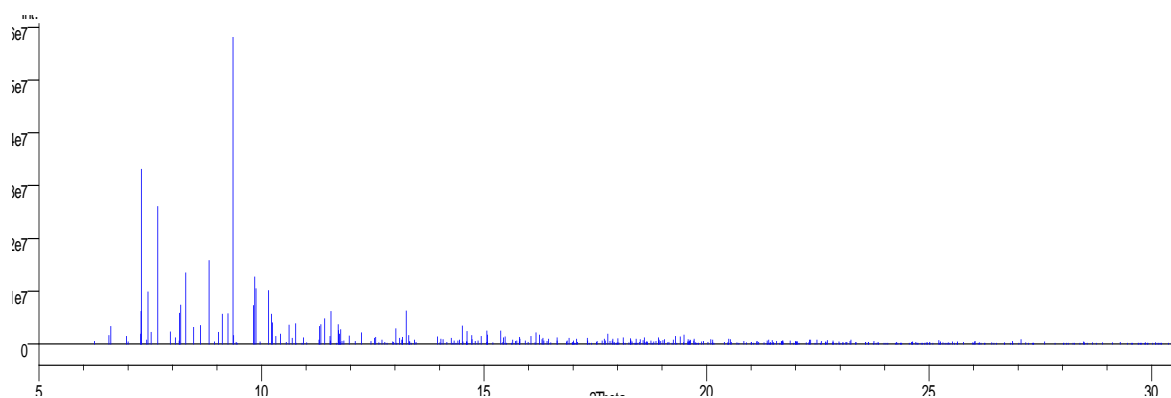


Figura 2. Ampliación del patrón de difracción 5-30° 2 Θ del aducto **2a**.

Tabla 2. Índices de Miller de los planos con mayor intensidad de difracción

2Theta	Espaciado-d	Intensidad	F	h	k	l
9.359	4.3561	60662144.28	319.28	-1	-1	-2
7.300	5.5821	33141418.61	183.80	1	-1	-2
7.671	5.3123	26043298.60	171.27	2	1	0
8.824	4.6192	15865537.15	153.90	-2	-1	2
8.296	4.9127	13503816.40	133.43	2	2	0
9.849	4.1397	12755114.30	154.14	1	5	0
5.210	7.8187	12146452.26	79.32	1	2	0
9.878	4.1275	10472086.02	140.08	1	2	2
10.160	4.0132	10146133.09	141.86	-1	4	2
7.451	5.4688	9877033.67	144.86	2	0	0
8.187	4.9780	7409840.39	97.53	1	4	0
9.819	4.1522	7270379.41	116.02	0	5	1
13.252	3.0798	6323396.35	146.53	2	6	0
11.563	3.5278	6211358.15	126.48	1	6	0
7.294	5.5869	6202827.52	112.36	0	0	-2

Tabla 3. Frecuencias vibracionales del aducto **2a**, experimentales (Infrarrojo y Raman), y teóricas corregidas (B3Lyp/6-31G+(d); factor λ^F :0,9614).

Vibración	Infrarrojo (cm ⁻¹)			Raman (cm ⁻¹)		
	Experimental	Teórico	Diferencia	Experimental	Teórico	Diferencia
$\nu_s(\text{C-H})$ furil				3131	3123	8,4
$\nu(\text{C-H})$ fenilo				3048	3082	-34,2
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$				2975	2966	9,1
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$				2920	2925	-4,6
$\nu(\text{O=C-OH})$	1733	1751	-17,7	1736	1751	-14,7
$\nu(\text{C=O})$	1669	1697	-27,9	1654	1697	-42,9
$\nu_s(\text{C=C})$ fenilo				1605	1591	13,9
$\nu(\text{C=C})$				1562	1569	-7,0
$\rho(\text{CH}_2)$	1477	1472	5,1	1473	1472	1,1
$\rho(\text{CH}_2)$				1431	1442	-11,1
$\delta(\text{C-H})$	1359	1357	1,5			
$\delta(\text{CH}_2)$	1220	1177	43,2			
$\delta(\text{CH})$	1201	1148	53,1	1201	1148	53,1
$\omega(\text{O-H})$	1179	1110	68,6	1179	1110	68,6
$\delta_s(\text{HC=CH})$				1079	962	116,6
$\delta_{\text{IP}}(\text{Fenilo})$				1001	977	24,2
$\nu_{\text{as}}(\text{C-O})$	841	831	10,4	841	831	10,4
$\delta(\text{Fenilo})$				818	795	22,9
$\omega(\text{C-H})$ furil	715	696	18,9	715	696	18,9
$\omega(\text{COOH})$	693	690	2,7	693	690	2,7
$\delta(\text{O-H})$	602	570	31,9	602	570	31,9
	RMS		33,0	RMS		38,0

ν =estiramiento; δ =flexión; δ_s =tijereteo ω =aleteo; τ =torsión; ρ =rocking IP=en el plano; as=asimétrico; s=simétrico.

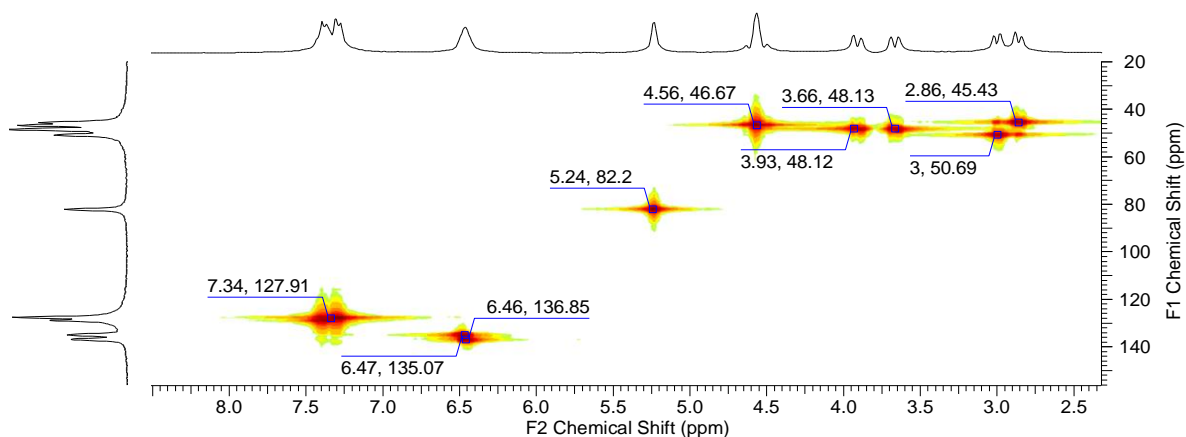


Figura 3. Espectro HMQC del aducto **2a**.

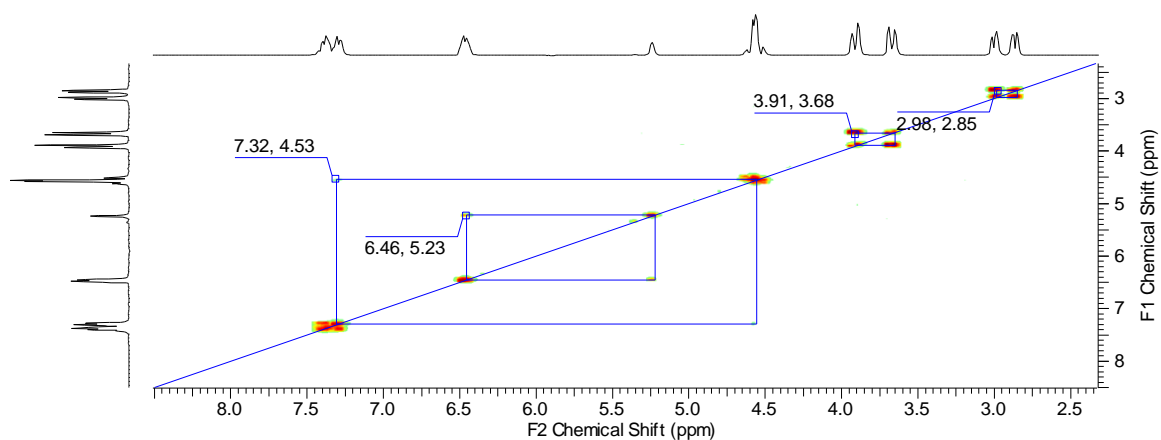


Figura 4. Espectro COSY del aducto **2a**.

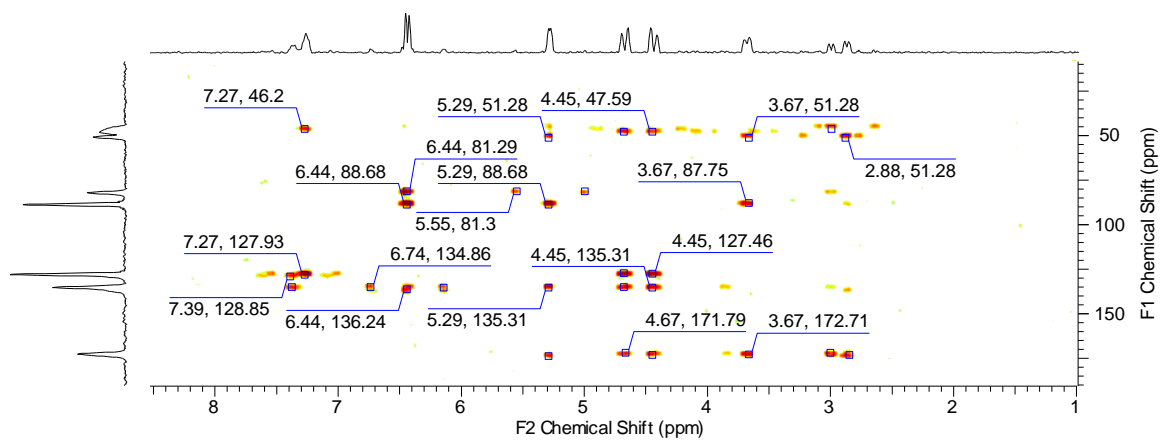


Figura 5. Espectro HMBC del aducto **2a**.

1C Monomaleato de mono(*N*-bencil-1-(2-furanil)metanaminio) (M1a)

Tabla 4. Asignaciones vibracionales Infrarrojo y Raman del compuesto **M1a**.

Asignación	Infrarrojo	Raman
$\nu(\text{C-H})$ furil	-	3149
$\nu(\text{C-H})$ furil	-	3121
$\nu(\text{C-H})$ fenilo	-	3055
$\nu(\text{C-H})$ metino	3010	3010
$\nu_{\text{as}}(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ metileno	-	2972
$\nu_{\text{s}}(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ metileno	2824	-
$\nu(\text{C=O})$ carbonilo	1703	1703
$\nu(\text{C=C})$ fenilo	1605	1605
$\delta(\text{N-H})$ amino	1540	-
$\nu(\text{C=C})$ furil	-	1500
$\delta(\text{N-H})$ amino	1458	1458
$\omega(\text{CH}_2)$ metileno	1359	1359
$\tau(\text{CH}_2)$ metileno	1212	-
$\nu(\text{C-N})$ amino	1148	-
$\delta_{\text{IP}}(\text{fenilo})$	-	1003
$\nu(\text{C-O})$ furil	943	-
$\omega(\text{N-H})$ amino	821	-
$\delta(\text{C-H})$ fenilo	745	-

ν =estiramiento; δ =flexión; δs =tijereteo ω =aleteo; τ =torsión; ρ =rocking IP=en el plano; as=asimétrico; s=simétrico.

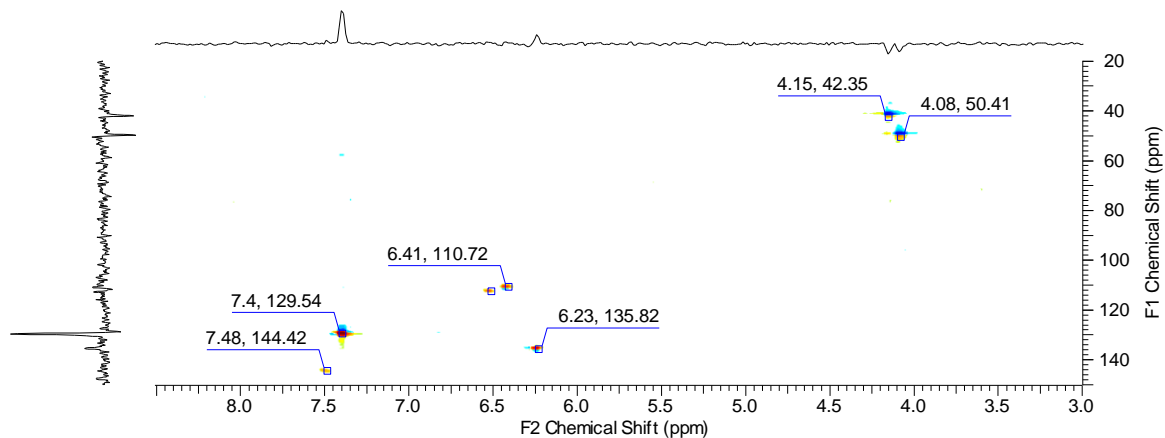


Figura 6. Espectro HMQC del producto **M1a**.

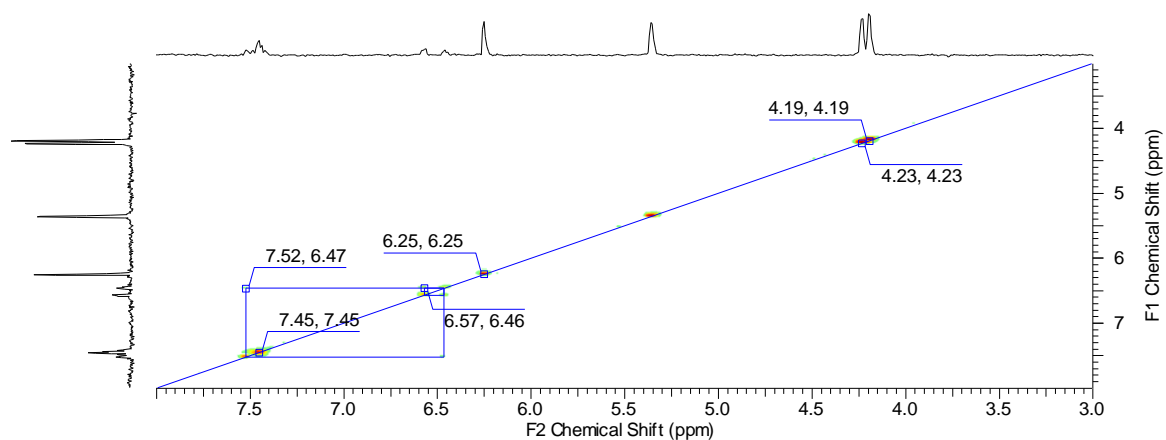


Figura 7. Espectro COSY del producto **M1a**.

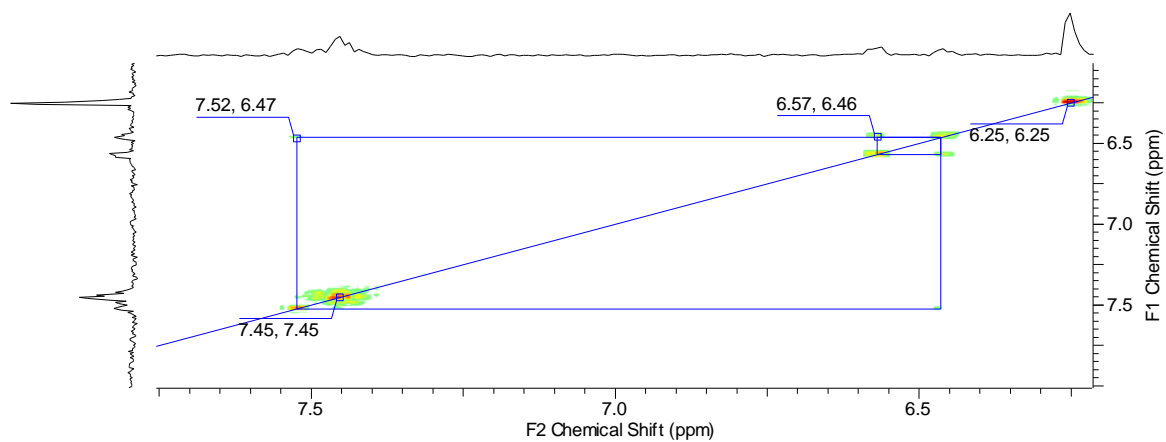


Figura 8. Ampliación del espectro COSY del producto **M1a**.

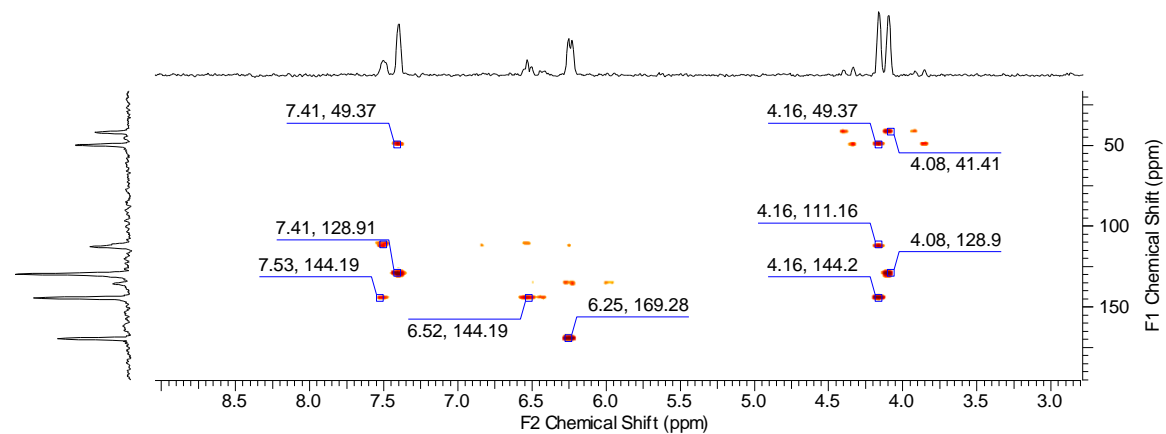


Figura 9. Espectro HMBC del producto **M1a**.

1D N-bencil-N-(2-furanilmetil)acetamida (1b)

Tabla 5. Frecuencias vibracionales de la amida **1b**, experimentales (Infrarrojo y Raman), y teóricas corregidas (B3Lyp/6-31G+(d); factor λ^F :0,9614).

Vibración	Infrarrojo (cm ⁻¹)			Raman (cm ⁻¹)		
	Experimental	Teórico	Diferencia	Experimental	Teórico	Diferencia
$\nu(\text{C-H})$ furil				3147	3175	-27,5
$\nu(\text{C-H})$ furil				3120	3134	-14,2
$\nu(\text{C-H})$ fenilo				3056	3088	-32,0
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$				3006	3002	3,5
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$				2979	2965	14,0
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$				2933	2941	-7,9
$\nu(\text{C=O})$	1644	1657	-13,5			
$\nu_{\text{as}}(\text{C=C})$ furil				1604	1574	30,2
$\nu(\text{C=C})$ furil				1505	1477	28,3
$\delta_s(\text{CH}_2)$	1495	1459	35,6			
$\delta_s(\text{CH}_2)$	1469	1426	43,2			
$\nu(\text{N-C=O})$	1420	1395	35,0			
$\delta(\text{CH})$				1385	1369	16,0
$\omega(\text{CH}_2)$	1359	1350	9,2			
$\tau(\text{CH}_2)$	1250	1238	11,7			
$\nu_{\text{as}}(\text{C-N})$				1160	1138	21,7
$\nu(\text{C-N})$	1146	1133	12,5			
$\delta_s(\text{HC=CH})$				1077	1070	7,0
$\delta(\text{C-H})$ Fenilo				1030	1016	13,8
$\delta_s(\text{HC=CH})$	1010	997	13,0			
$\delta_{\text{IP}}(\text{fenilo})$				1000	976	24,2
$\delta(\text{CH}_3)$	984	960	23,6			
$\rho(\text{CH}_2)$	941	930	11,3			
$\delta(\text{furano})$				882	863	18,7
$\omega(\text{C-H})$	729	710	19,5			
$\omega(\text{C-H})$	696	707	-10,6			
	RMS		21,7	RMS		20,5

ν =estiramiento; δ =flexión; δ_s =tíjeteo ω =aleteo; τ =torsión; ρ =rocking IP=en el plano; as=asimétrico; s=simétrico.

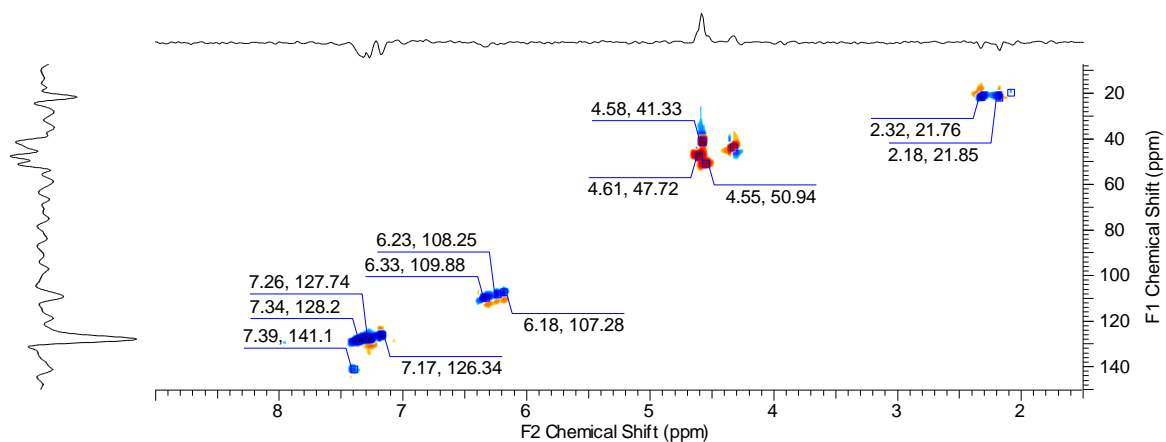


Figura 10. Espectro HMQC de la amida **1b**.

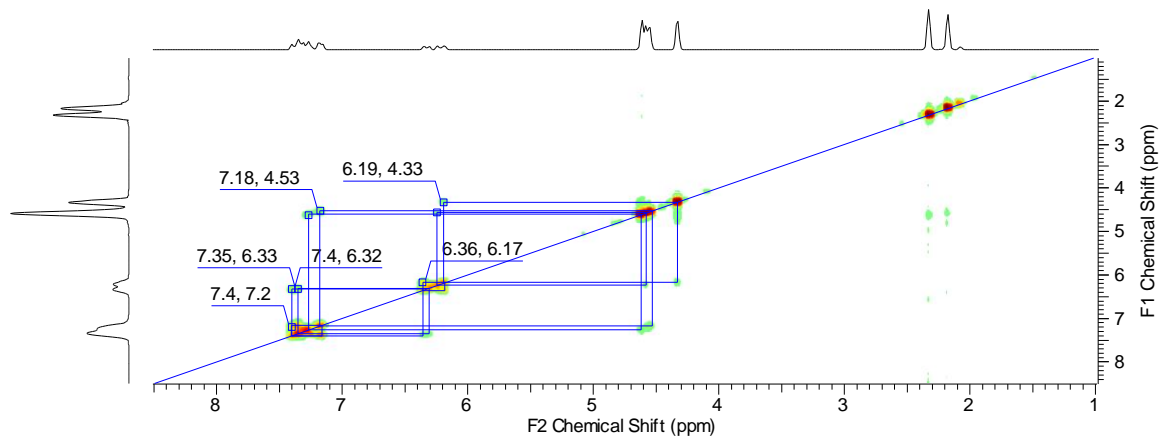


Figura 11. Espectro COSY de la amida **1b**.

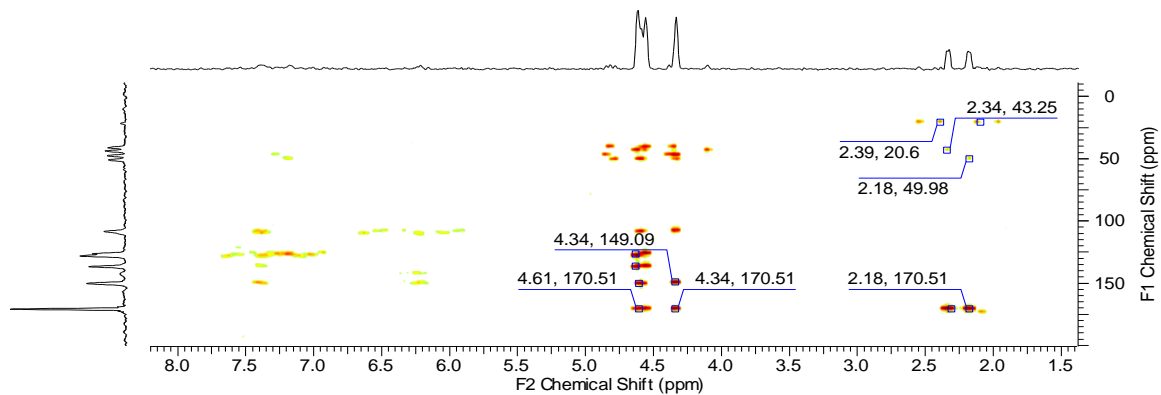


Figura 12. Espectro HMBC de la amida **1b**.

Distribución Poblacional de Boltzman.

Se aplicó el siguiente tratamiento para cada uno de los cinco conformeros determinados en la SEP:

$$P_1 = \frac{A_1 e^{-(G^\circ 1/RT)}}{A_1 e^{-(G^\circ 1/RT)} + A_2 e^{-(G^\circ 2/RT)} + A_3 e^{-(G^\circ 3/RT)} + A_4 e^{-(G^\circ 3/RT)} + A_5 e^{-(G^\circ 3/RT)}}$$

$$\frac{1}{P_1} = \frac{A_1 e^{-(G^\circ 1/RT)}}{A_1 e^{-(G^\circ 1/RT)}} + \frac{A_2 e^{-(G^\circ 2/RT)}}{A_1 e^{-(G^\circ 1/RT)}} + \frac{A_3 e^{-(G^\circ 3/RT)}}{A_1 e^{-(G^\circ 1/RT)}} + \frac{A_4 e^{-(G^\circ 4/RT)}}{A_1 e^{-(G^\circ 1/RT)}} + \frac{A_5 e^{-(G^\circ 5/RT)}}{A_1 e^{-(G^\circ 1/RT)}}$$

$$\frac{1}{P_1} = 1 + \frac{A_2 e^{-(G^\circ 2/RT - G^\circ 1/RT)}}{A_1} + \frac{A_3 e^{-(G^\circ 3/RT - G^\circ 1/RT)}}{A_1} + \frac{A_4 e^{-(G^\circ 4/RT - G^\circ 1/RT)}}{A_1} + \frac{A_5 e^{-(G^\circ 5/RT - G^\circ 1/RT)}}{A_1}$$

$$\frac{1}{P_1} = 1 + \frac{A_2 e^{-(G^\circ 2-1/RT)}}{A_1} + \frac{A_3 e^{-(G^\circ 3-1/RT)}}{A_1} + \frac{A_4 e^{-(G^\circ 4-1/RT)}}{A_1} + \frac{A_5 e^{-(G^\circ 5-1/RT)}}{A_1}$$

$$\frac{1}{P_1} = 1 + e^{-(G^\circ 2-1/RT)} + e^{-(G^\circ 3-1/RT)} + e^{-(G^\circ 4-1/RT)} + e^{-(G^\circ 5-1/RT)}$$

$$\frac{1}{P_1} = 1 + e^{-\left(\frac{376,5 \frac{\text{cal}}{\text{mol}}}{1,987 \frac{\text{cal}}{\text{mol} \cdot \text{K}} * 298,15 \text{K}}\right)} + e^{-\left(\frac{493,8 \frac{\text{cal}}{\text{mol}}}{1,987 \frac{\text{cal}}{\text{mol} \cdot \text{K}} * 298,15 \text{K}}\right)} + e^{-\left(\frac{1800,9 \frac{\text{cal}}{\text{mol}}}{1,987 \frac{\text{cal}}{\text{mol} \cdot \text{K}} * 298,15 \text{K}}\right)} + e^{-\left(\frac{1618,9 \frac{\text{cal}}{\text{mol}}}{1,987 \frac{\text{cal}}{\text{mol} \cdot \text{K}} * 298,15 \text{K}}\right)}$$

$$\frac{1}{P_1} = 1 + 0,530 + 0,435 + 0,048 + 0,065 = 2,077$$

$$P_1 = \frac{1}{2,077} * 100 = 48,14\%$$

1E N-bencil-N-((1,3-dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-epoxiisobenzo-4-furanil)metil)acetamida (2b)

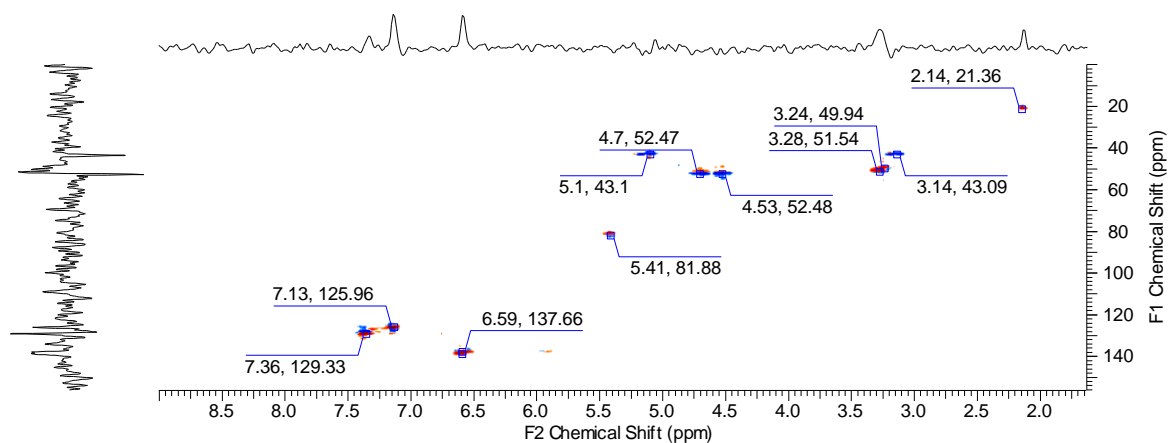


Figura 13. Espectro HMQC del aducto **2b**.

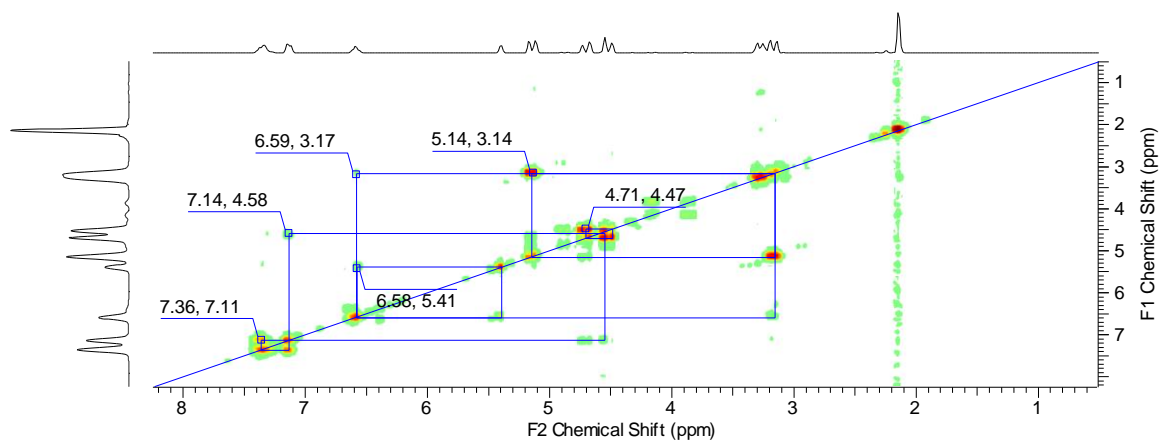


Figura 14. Espectro COSY del aducto **2b**.

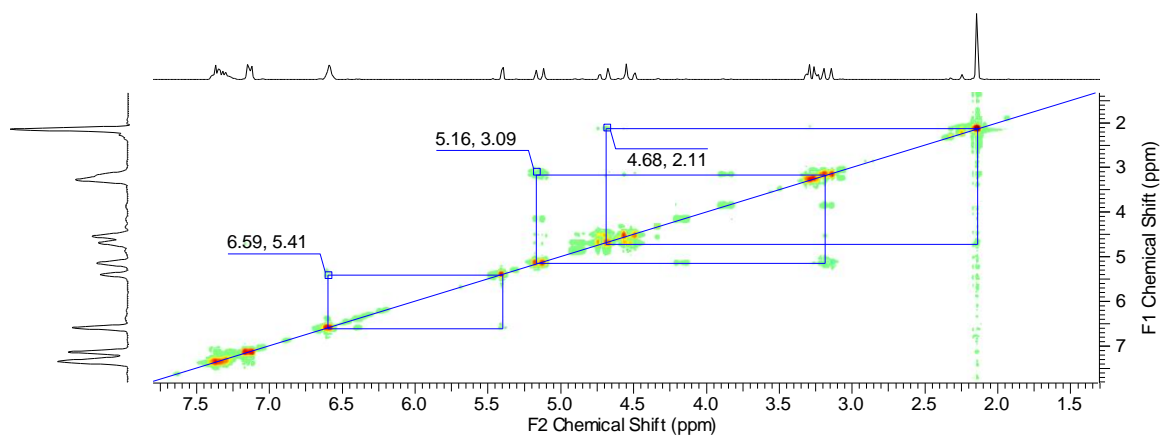


Figura 15. Espectro NOESY del aducto **2b**.

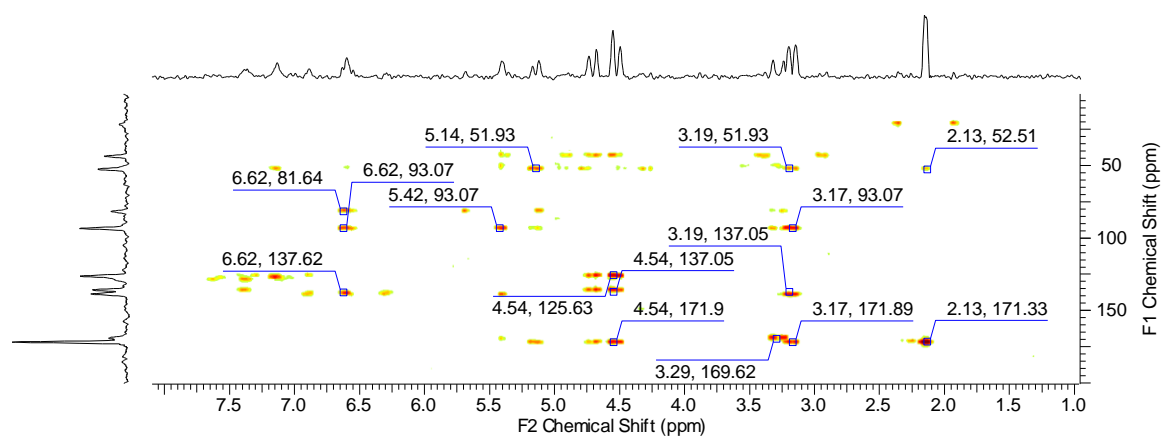


Figura 16. Espectro HMBC del aducto **2b**.

1F Acetato de *N*-bencil-1-(2-furanil)metanaminio (A1a)

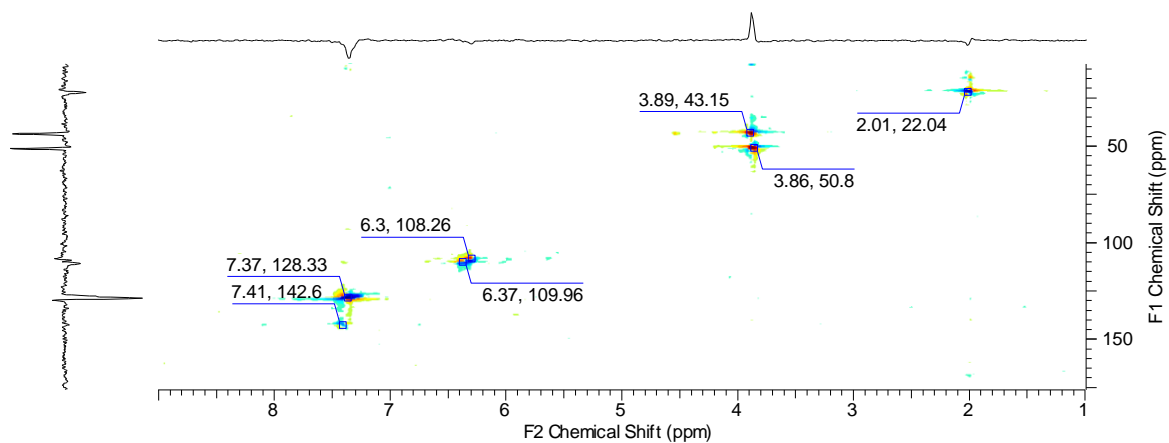


Figura 17. Espectro HMQC del producto **A1a**.

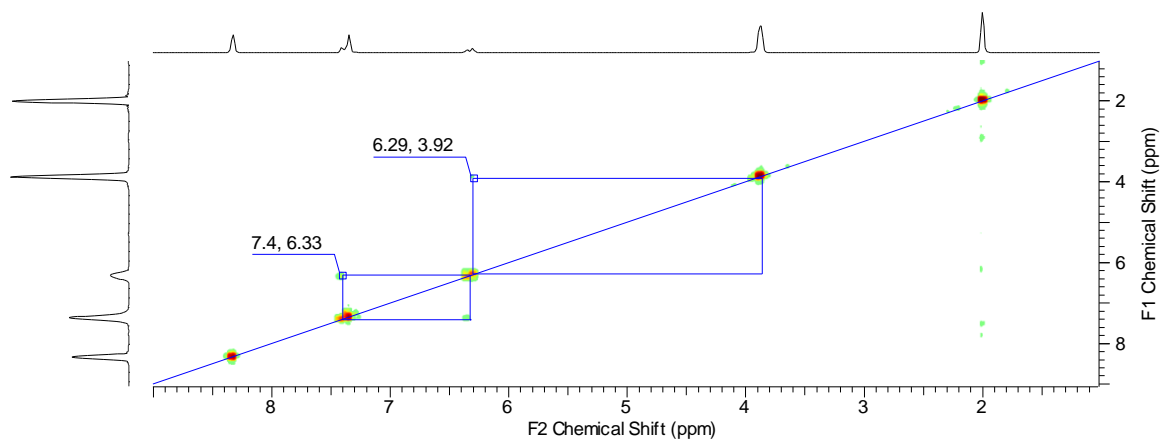


Figura 18. Espectro COSY del producto **A1a**.

2. PUBLICACIONES Y PARTICIPACIÓN EN EVENTOS CIENTÍFICOS

2.1 Artículo de revisión

Corredor JD (2017) Revisión: Cicloadición Diels Alder de furano en agua. *Investig Joven* 4:23–28.

2.2 Presentación de la investigación en eventos científicos

Ponencia en modalidad Poster en el I Simposio Colombiano de Química Verde. Universidad Santiago de Cali. Cali, 27y 28 de Julio de 2017.

Ponencia en modalidad Poster en el IV Congreso Latinoamericano de estudiantes de química y XVI encuentro de estudiantes de química pura y aplicada. Asociación Nacional de estudiantes de química. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, 19-21 de Abril de 2017.

Ponencia oral en el XI Encuentro Facultad de Ciencias UPTC, III Encuentro Nacional: La Ciencia Desarrollo Sostenible del Pais. Organizó: Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Facultad de Ciencias Básicas. 5 al 7 de Octubre de 2016. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia-Tunja.



La Universidad Santiago de Cali
Dirección de Extensión y Proyección Social

Hace constar a los autores:

Jeisson David Corredor, Ph. D. Jovanny Arlés Gómez

Por el trabajo:

**Estudio Teórico – Experimental de La Síntesis Y Propiedades
Físico-químicas De Derivado De N - bencil Furfurilamina**

*Presentado en el Primer Simposio Colombiano de Química Verde
Realizado en la Universidad Santiago de Cali,
los días 27 y 28 de Julio del 2017 Cali - Colombia.*

Director General de Extensión y Proyección Social

Decana Facultad de Ciencias Básicas



Constancia

De la participación de los autores

Jeisson David Corredor Montaña

Jovanny Arlés Gómez. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

Presentando el trabajo

Estudio teórico-experimental de la síntesis y propiedades físico-químicas de derivados de N-bencil Furfurilamina

IV CONGRESO LATINOAMERICANO DE ESTUDIANTES DE QUIMICA
Y XVI ENCUENTRO DE ESTUDIANTES DE QUIMICA PURA Y APLICADA

DESARROLLADO DEL 19- 21 DE ABRIL DE 2017 EN LA CIUDAD DE PEREIRA

MODALIDAD POSTER



Hoover Valencia
Director Escuela

Reinaldo Marín
Decano Facultad

Yenny Avila
Coordinador

Andrés Morcillo
Presidente ANEQ

Alfonso Valencia *Yenny Avila* *Andrés Morcillo*



Uptc
Universidad Pedagógica y
Tecnológica de Colombia

ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
DE ALTA CALIDAD
M U E T T C A M P U S
RESOLUCIÓN 3910 DE 2015 MEN



**XX Jornada de la
Investigación**

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia
El Centro de Investigación y Extensión de la Facultad de Ciencias

Certifican que:

Jeisson David Corredor Montaña

Participó en calidad de **PONENTE** en el

XI Encuentro
Facultad de Ciencias - UPTC

**III Encuentro Nacional
La Ciencia Desarrollo Sostenible del País**

Con la conferencia titulada:

**Estudio teórico-experimental de la síntesis y propiedades físico-químicas de derivados de N-bencil Furfurilamina
obtenidos mediante reacciones de Cicloadición Diels Alder efectuadas en tolueno vs agua.**

Realizado en la UPTC los días 5, 6 y 7 de Octubre de 2016.

Gabriel Patarroyo

Gabriel Patarroyo Moreno
Decano de la Facultad

Pedro Nel Maluendas

Pedro Nel Maluendas Pardo
Director CIEC



CICLOADICIÓN DIELS-ALDER DE FURANO EN AGUA

Jeisson David Corredor

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Av. Central del Norte 39-115. Tunja, Boyacá, Colombia.

jeissondavid.corredor@uptc.edu.co

PALABRAS CLAVE

Química Verde

Cicloadición Diels-Alder

Furano

Agua

RESUMEN: En esta revisión, se compilan los aspectos metodológicos más relevantes de la cicloadición Diels Alder llevada a cabo sobre moléculas que contienen el fragmento furano, cuando se emplea el agua como medio de reacción. También se resumen las implicaciones químicas descritas por los autores en sus publicaciones. En general, estos estudios han contribuido al entendimiento de la cicloadición Diels Alder. La metodología sintética que emplea el agua como solvente de reacción puede desarrollarse a nivel preparativo y como etapa clave en investigaciones avanzadas

DIELS-ALDER CICLOADITION OF FURAN ON WATER

KEYWORDS

Green Chemistry

Diels-Alder

Cycloaddition

Furan

Water

ABSTRACT: In this review, the most relevant methodological aspects of the Diels Alder cycloaddition carried out on molecules containing the furan fragment are compiled when water is used as a reaction medium. The chemical implications described by the authors in their publications are also summarized. In general, these studies have contributed to the understanding of the Diels Alder cycloaddition. The synthetic methodology with water as a reaction solvent can be developed at the preparatory level and as a key step in advanced research.

INTRODUCCION

El desempeño extraordinario que ha tenido el agua como solvente en ciertos tipos de reacciones le ha consolidado como una alternativa importante en cuanto al cambio de disolventes en síntesis orgánica verde. Tradicionalmente no se ha prestado atención al uso de agua en procesos de síntesis debido a la inmiscibilidad entre fases y algunas evidencias de incompatibilidad con los reactivos. En algunos casos, estas características conducen a productos no deseados o a la misma inhibición de la reacción. Sin embargo, los investigadores Diels, Alder, Woodward, Rideout, Breslow y otros autores[1–8], demostraron que las reacciones Diels Alder de compuestos no polares, son posibles en presencia de agua y transcurren con mayor velocidad y selectividad. De esta forma se abrieron las puertas a muchos estudios de síntesis orgánica, que emplean agua y soluciones acuosas como medios de reacción, obteniéndose muy buenos resultados. Algunos estudios de Cicloadición Diels Alder se han enfocado en la utilización de co-solventes y/o modificaciones de los sustratos, encaminados a mejorar la solubilidad en agua, mientras que otros estudios afirman que la inmiscibilidad de las fases acuosa y orgánica constituye una ventaja considerable[4,5,8].

Por otra parte, el anillo furano es considerado una estructura relevante en la preparación de muchos compuestos de interés industrial y farmacológico[9]. Su empleo como dieno en la cicloadición Diels Alder permite la preparación de aductos oxigenados, que pueden transformarse fácilmente en estructuras aromáticas sustituidas de forma específica, lo que constituye una ventaja en los procedimientos sintéticos[10]. Al igual que en el caso del ciclopentadieno, la cicloadición Diels Alder del furano ha sido ampliamente estudiada, implementando también el agua como medio de reacción del proceso[4,8,9].

En la presente revisión se mencionan los aspectos químicos y experimentales más relevantes de estudios de Cicloadición Diels Alder

Estudios de síntesis en agua y preparación de nuevas especies

En el año 1931, en el transcurso de sus estudios acerca de la recién descubierta reacción de cicloadición, los científicos Diels y Alder intentaban preparar la biomolécula cantarhidrina, dada su relevante actividad biológica. Inicialmente, la síntesis se desarrolló a partir de furano y anhídrido maléico, empleando éter como solvente obteniéndose el aducto en configuración *endo*. Posteriormente observaron que, tras agitación prolongada de una solución acuosa caliente de ácido maléico, el furano se disolvía, dando el aducto correspondiente, al cual también le asignaron la configuración *endo*. Esta característica se asignó teniendo en cuenta los resultados experimentales de transformaciones químicas del producto, cuyo comportamiento fue similar al de los aductos obtenidos en éter y mediante cicloadición del ciclopentadieno. Sin embargo, el aducto no pudo ser aislado[11]. La estructura se muestra en la *Figura 1*.

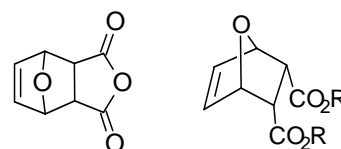


Figura 1. Estructura propuesta para el aducto obtenido por Diels y Alder[11]

En 1948, el estudio fue retomado por Woodward y Baer, los cuales demostraron que la configuración del aducto obtenido en agua era *exo*, y que la selectividad cambiaba dependiendo de las condiciones de la

reacción. Ellos tampoco tuvieron éxito en el aislamiento del aducto *endo*, y reportaron un alto grado de reversibilidad de la reacción y la inestabilidad del aducto que se evidenciaba por la obtención de ácido maléico y furano cuando se intentaba separar del medio[12]. Bearson y Swidler estudiaron la cinética de la reacción y establecieron que la relación de isómeros no depende de las condiciones, sino del tiempo de reacción[11]. Stockman por su parte, empleó un método titrimétrico con el cual pudo confirmar la reversibilidad de la reacción[11].

En 1962, Anet realizó el primer estudio de Resonancia Magnética Nuclear en el sistema, demostrando que el isómero *endo* es formado inicialmente a una velocidad 4 veces mayor que el aducto *exo* (Figura 2). Además, observó que transcurridos 10 días de reacción, la solución presenta una composición equivalente de los dos isómeros [13]. Complementando esta investigación, Eggelte, Koning y Huisman, en 1973, realizaron múltiples experimentos con el fin de aislar el isómero *endo*. Mediante la evaporación del medio de reacción (agua), a temperatura ambiente durante una semana, lograron obtener pequeños cristales con los que pudieron inducir la precipitación de una solución concentrada del compuesto. En la investigación también realizaron la comparación entre la reacción realizada en agua deuterada, y solventes polares como metanol deuterado y DMSO, encontrando que en agua transcurre más rápido que en los solventes orgánicos mencionados. Adicionalmente, encontraron que el agua inhibe la reacción de furano con ácido fumárico mediante precipitación del ácido[11].

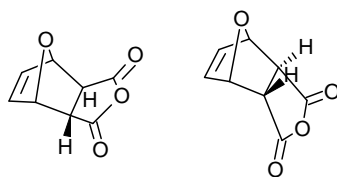


Figura 2. Estructuras Exo(Izquierda) y Endo(Derecha) descritas por Anet[13]

En 1951, el estudio desarrollado por Kwart y Burchuk, describe la síntesis de aductos de maleimidas con exceso de furano en agua. El procedimiento consiste en el calentamiento de una mezcla de reactivos durante 10 h a 90°C en atmósfera inerte, de esta forma se obtiene el producto *exo* casi puro. El isómero *endo* se obtuvo a temperatura ambiente después de 4-7 días, y se demostró que mediante calentamiento en solventes orgánicos o por irradiación con luz intensa, se puede convertir en el isómero *exo*[14].

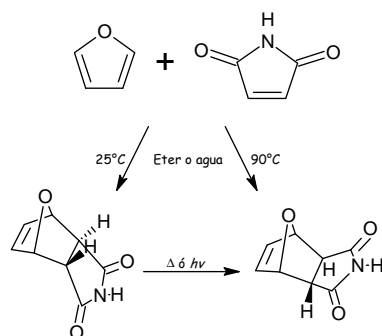


Figura 3. Fragmento de la ruta sintética desarrollada por Kwart y Burchuk[14]

Sternbach y Rossana, en 1982, presentaron un estudio que proponía la implementación de la cicloadición intramolecular de derivados furánicos para la preparación de moléculas con anillos fusionados de 6 y 5 átomos

(Figura 3). El procedimiento experimental se desarrolló en varios solventes, como agua y mezcla de agua con etanol en proporción 5:2.

La reacción acuosa presentó bajo rendimiento, así como la reacción desarrollada en acetonitrilo, benceno y dicloroetano. Por su parte, la reacción en mezcla agua:etanol presentó un rendimiento del 93% y alta selectividad. El bajo rendimiento en agua se atribuyó a la formación de micelas que retardarían la reacción, pero no se planteó ninguna explicación al rendimiento obtenido en la mezcla[15].

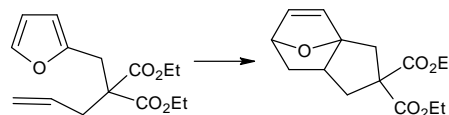


Figura 4. Reacción objetivo del estudio realizado por Sternbach y Rossana[15]

En 1985, Royen, Mijngheer y De Clercq implementaron una metodología empleando agua para la síntesis de cetoesteroides (Figura 5), obteniendo altos rendimientos y selectividad. La reacción se desarrolló a bajas concentraciones, mediante agitación durante 15-30 minutos y la separación del producto se realizó por filtración del precipitado. La reacción no pudo extraerse con solventes orgánicos debido a que en contacto con estos el proceso químico se revierte. Los autores sugirieron que la reacción es activada por formación de puentes de hidrógeno con la estructura del producto, por lo que su estabilidad se pierde debido al cambio del medio de reacción. Se encontró como desventaja que el aumento de concentración de la reacción y la preparación en mayor escala disminuye el rendimiento[16].

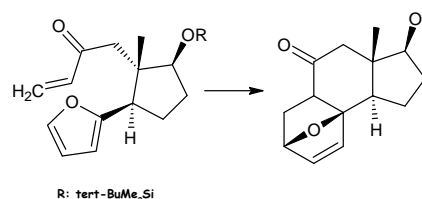


Figura 5. Precursor de cetoesteroides obtenido mediante cicloadición Diels Alder[16]

En 1992, los autores Pindur, Lutz y Otto, reportaron dentro de su revisión, la preparación intramolecular de aductos Diels Alder empleando agua y mezclas de agua con co-solventes como alcoholes. En estos procesos se da la aceleración de la reacción hasta en 5800 veces con preferencia por la formación del isómero *endo* [17].

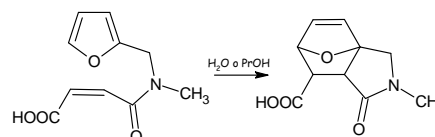


Figura 6. Reacción intramolecular de ácido N-furfuril-N-metilmaleámico[17]

En 1994, Gerard Jener presentó una investigación en la que determinó que la presión no ejerce un efecto significativo, cuando la reacción se lleva a cabo en agua, mientras que en solventes como diclorometano este efecto es más importante. El autor estableció que existe correlación entre la densidad de energía de cohesión y la selectividad (Figura 7). También relacionó la polaridad del medio con la velocidad de reacción, encontrándose que la dependencia no es bien definida y requiere tener

en cuenta el aporte de interacciones hidrofóbicas, para explicar de forma adecuada el comportamiento del sistema químico[18].

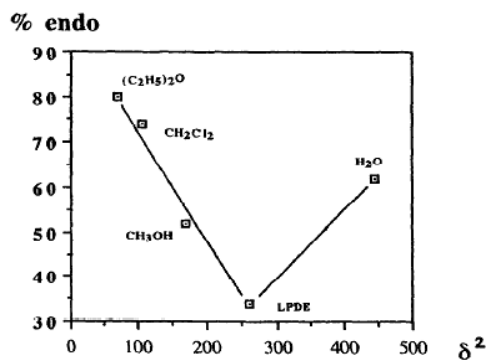


Figura 7. Endoselectividad versus energía de cohesión de solventes δ^2 en la reacción de adición a alta presión de metil vinil cetona a furano[18]

En 1998, se publicó el libro titulado *Organic Synthesis in water*, en el cual, el científico P Garner realizó una revisión de las principales publicaciones en el área, comenzando con las realizadas por Diels y Alder. Entre los trabajos más destacados, descritos por el autor, se encuentra el realizado por los autores Hopff y Rautenstrauch que efectuaron la reacción mediante una dispersión acuosa (1942); la síntesis estereoselectiva de anti fúngicos en agua, con un rendimiento superior al 90%, empleando sonicación para promover la reacción y condiciones suaves de temperatura entre 22-45°C (Saksena et. al. 1993); la determinación de constantes de velocidad medidas en agua y n-propanol, para moléculas derivadas del furano, evidencian que a mayor carácter hidrófobo de los sustituyentes disminuye la velocidad de reacción (Blokzijl y Enggberts 1991, Figura 8). También se reportan estudios que emplean catalizadores como β -ciclodextrinas y sales como el cloruro de calcio.

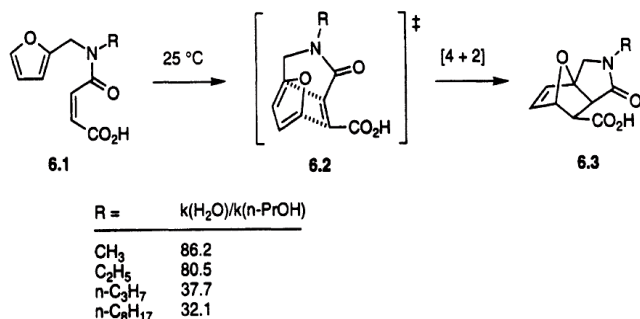


Figura 8. Constantes de velocidad relativas en función del sustituyente.

Un caso particular es la reacción desarrollada por Wang y Roskamp (1992), que tras infructuosos esfuerzos por realizar la cicloadición intramolecular mostrada en la Figura 8, lograron obtener la mezcla de aductos deseados mediante adsorción sobre silica gel saturada con agua, y posterior irradiación con microondas[1].

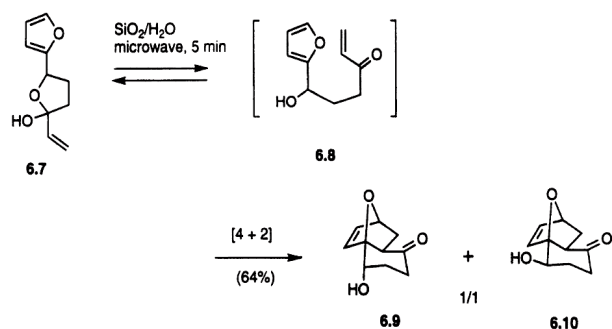


Figura 9. Cicloadición Intramolecular desarrollada sobre silica gel[1]

A partir de estos trabajos se plantearon varias hipótesis acerca del papel del agua en la reacción, como la efectividad local del calentamiento por microondas, los efectos hidrofóbicos que favorecen la reacción y modifican el equilibrio hacia determinado isómero; y a nivel intramolecular, la baja entropía del estado de transición que favorece la reacción y la selectividad como aspecto conformacional pre-definible en términos de los sustituyentes[1].

Un estudio más reciente, realizado por los autores Windmon y Dragojlovic en el año 2008, presentó una novedosa metodología a nivel preparativo empleando varios dienos y dienófilos. Los autores resaltan las ventajas del agua cuando es adicionada en cantidades relativamente pequeñas a reacciones libres de solvente. Por ejemplo, el procedimiento es más práctico que en la metodología *on water*, porque se generan pocos residuos y una mayor economía atómica. Además, el aislamiento requiere poco o ningún tratamiento, y la reacción transcurre a temperatura y presión ambiente. Un factor importante es que el agua puede actuar como regulador térmico, evitando sobrecalentamientos y facilitando el monitoreo de la reacción con el cambio de temperatura. Teniendo en cuenta los reactivos empleados, se determinó que el anillo furánico es menos reactivo que otros dienos y sus reacciones son endotérmicas[19]. En el 2015, Victoria Gil y colaboradores, presentaron una metodología similar, utilizada para la preparación de derivados de maleimidas empleando furanos (Figura 9). La metodología se desarrolló disolviendo las maleimidas en los furanos bajo agitación a 25°C, con la subsecuente adición de un volumen de 3 ml de agua. Los productos precipitan y se aíslan por filtración con rendimientos que van desde 30 a 100%[20].

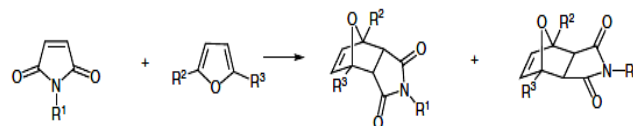


Figura 10. Reacción general de Cicloadición entre maleimidas y furanos[20]

Finalmente en el año 2016, los autores Higson y Subrizi realizaron un estudio que contempla la cicloadición Diels Alder de derivados de hidrazona de furfural en agua. El reciente interés en el aprovechamiento de productos obtenidos a partir de la biomasa motivó la investigación y se planteó desarrollar una metodología *one pot* para la preparación de compuestos aromáticos orto-sustituídos. Como resultado se obtuvo una nueva metodología *one pot* en cascada donde se da inicialmente la formación de la hidrazona de furfural en agua, y luego la adición de un dienófilo para llevar a cabo la cicloadición y aromatización en una sola etapa (Figura 10). Las condiciones de reacción incluyen pH 6 y agitación a 50°C durante 5 horas[10].

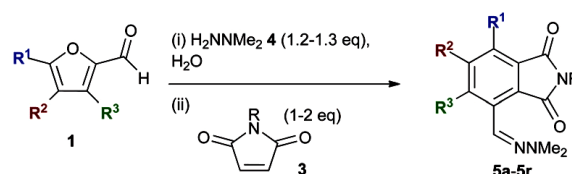


Figura 11. Ruta one pot en cascada para preparar compuestos aromáticos sustituidos[10].

Adición de catalizadores, sales y ácidos de Lewis

En la búsqueda de alternativas para la preparación de moléculas bioactivas, los autores Sternbach y Rossana, presentaron una serie de

trabajos enfocados en la implementación de la cicloadición intramolecular para obtención de análogos de prostaglandinas. En uno de los documentos presentados en 1982, realizaron el estudio de la reacción intramolecular sobre el anillo furánico, de moléculas con sustituyentes ditiano, empleando α y β -ciclodextrinas como catalizador. El seguimiento de la reacción acuosa demostró la formación del aducto en mayor proporción cuando se emplea el catalizador (45%), y aun mayor favorabilidad cuando el isómero empleado es la β -ciclodextrina (71%). En consecuencia se propusieron dos esquemas de catálisis en los cuales la molécula de sustrato puede formar un complejo de inclusión con el azúcar, ya sea por el lado del dieno y dienófilo, o por el extremo que presenta los sustituyentes, como se observa en la Figura 11. Este modelo explica además porque los sistemas catalizados presentan rendimientos similares cuando se extienden los tiempos de reacción[21].

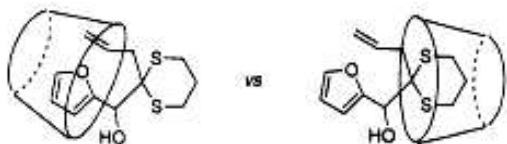


Figura 12. Complejos de inclusión propuestos por Sternbach y Rossana[21]

Hudlicky y colaboradores retomaron la investigación en 1995 y presentaron un sistema intramolecular similar, empleando furano sustituido para la construcción de alcaloides tipo isoquinolinas (Figura 13). La metodología experimental consiste en la sonicación de 17.5 mg de trieno disueltos en 2 ml de agua, durante 15 minutos, para generar una emulsión y luego se adiciona un equivalente de β -ciclodextrina. Se evaluó el efecto de la temperatura elevándola desde 55°C hasta 90°C con el transcurso del tiempo, finalizando la reacción transcurridos 7 días de calentamiento[22]. El rendimiento obtenido fue de 84%. Se determinó que cuando el dieno es metoxifurano, este se hidroliza en agua lo que impide su uso en la reacción.

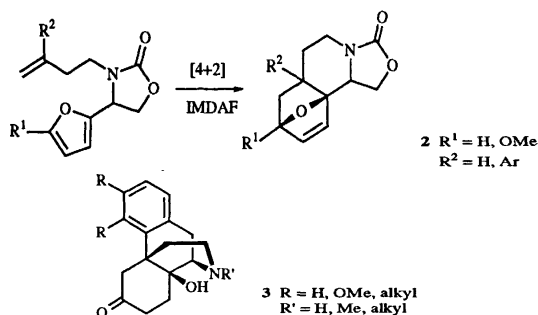


Figura 13. Ruta general para la preparación de alcaloides tipo isoquinolinas[22]

Siguiendo la línea del estudio de reacciones intramoleculares, Keay presentó en 1987 un estudio en el que evaluó la influencia de cloruro de calcio (CaCl₂), cuando es aplicado en el medio de reacción de preparación de varios aductos derivados de furano. Este estudio surgió a partir de las investigaciones realizadas anteriormente por Rideout y Breslow con cloruro de litio LiCl, en las cuales se demostró que se presenta un efecto *salting out* que refuerza el efecto hidrofóbico y favorece la reacción[23]. En este caso, los autores no encontraron evidencia significativa del efecto en comparación con la reacción desarrollada en agua solamente. Sin embargo, establecieron que la concentración 2.0M de CaCl₂ favorece la reacción, y concentraciones inferiores o superiores disminuyen el

rendimiento. También se comprobó que empleando la sal y β -ciclodextrina, la reacción no transcurre[23].

En un microreview presentado por Fringuelli y colaboradores, en 2001, se reporta el trabajo de Telan y Firestone (1999), en el cual describen la cicloadición entre 2-metil furano y ácido maléico en presencia de iones Br⁻, Cl⁻, Na⁺ en agua. La presencia de estos iones modifica el mecanismo de reacción al punto de desarrollarse a través de un intermediario de tipo radical[24]. En 2002, Corey en su revisión menciona el reporte de la exitosa implementación del catalizador **21-Bu** (Figura 14), para la preparación enantioselectiva de aductos derivados de 2-cloro ó 2-bromo acroleína con furano, 2-metil-butadieno y 2-triisopropil-sililoxibutadieno[25].

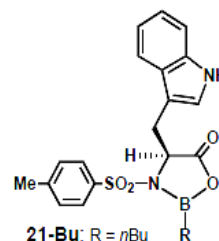


Figura 14. Catalizador 21-Bu [25]

Aplicación en la preparación de polímeros

Desde el año 2009, con el aporte de Wei, se desarrollaron una serie de trabajos en síntesis de nuevos materiales poliméricos, empleando las reacciones de cicloadición Diels Alder en agua como estrategia de entrecruzamiento y polimerización reversible. Wei y colaboradores prepararon hidrogeles termosensibles a partir de cadenas sustituidas con dienófilos como acrilamida y furano, los cuales, en condiciones acuosas generan el aducto correspondiente confiriéndole a la mezcla las propiedades poliméricas[26-28]. La implementación de este tipo de sistemas es promisoria debido a su capacidad de desacoplarse "*unclick*", debida a la reversibilidad de esta cicloadición bajo ciertas condiciones de temperatura y solvente.

Nimmo y colaboradores en 2011, reportaron la síntesis de un hidrogel a partir de un polisacárido biodegradable. El material fue preparado a partir de ácido hialurónico funcionalizado con furano y maleimida, y se estableció que a una concentración de 3% y pH de 5.5 en solución acuosa, se da el entrecruzamiento formando el material[29]. Tan y colaboradores en 2011, prepararon y emplearon el material para el encapsulamiento de proteínas de forma exitosa. A partir de sus resultados sugieren que por las propiedades biocompatibles y no-citotoxicidad de sus componentes, este tipo de materiales pueden ser utilizados en la liberación de medicamentos, células y proteínas[30].

En 2013, García y colaboradores presentaron la síntesis de hidrogeles basados en metacrilatos funcionalizados con maleimida y furfurilamina, en la cual se realizó la cicloadición Diels Alder en agua a 65°C durante 4 días. Se determinó que la concentración de reactantes juega un papel importante en la efectividad del entrecruzamiento, dado que a bajas concentraciones no se genera y a concentraciones altas el proceso no es suficientemente homogéneo[31].

Sanyal en 2010, Tasdelen en 2011, y Gandini en 2013, presentaron revisiones completas acerca de la reciente implementación de las cicloadiciones-cicloversiones Diels Alder de furano y otros dienos, como enfoque novedoso y promisorio en el diseño y síntesis de materiales poliméricos[32-34]. En conclusión, los autores consideran que este tipo de sistemas presentan características importantes de

resistencia en medio acuoso, pues en agua caliente no se desensamblan. También concluyen que a pesar de no haberse establecido el papel del agua en el proceso de ensamble, se entiende que la solubilidad de los componentes juega un papel decisivo, y puede ser ventajosa en la síntesis de nuevos materiales[34].

Estudios teórico-experimentales

En cuanto a estudios teórico-computacionales, solamente se encontró reporte de un estudio teórico-experimental, en el cual se estudió la síntesis de aductos derivados de furano empleando agua como solvente de reacción. En el artículo, publicado en 2005 por Rulisek y colaboradores, se calcularon las energías de reacción para el sistema mostrado en la *Figura 15*, en varios solventes, entre ellos el agua. Según los autores, la cicloadición sobre furano se considera un sistema atípico de la reacción debido a la formación prioritaria del isómero *exo*. El estudio computacional permitió determinar que el isómero *exo* también es favorecido en agua debido a que la reacción es influenciada por el efecto extra de aromaticidad que presenta el anillo furánico y que desestabiliza el isómero *endo*[35]. El fenómeno conduce a la reversibilidad y reordenamiento del producto como se demostró en la investigación realizada por Anet, donde el aducto *endo* es formado inicialmente y se transforma en *exo*[13]. Este comportamiento no se observa en el sistema típico de ciclopentadieno, en el que el isómero formado es *endo* (cinéticamente favorecido)[35].

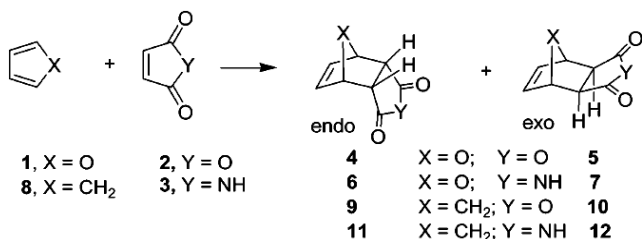


Figura 15. Sistema estudiado en la investigación teórico-experimental[35]

Otros estudios

Finalmente, se encontraron dos estudios novedosos que abren las puertas a nuevas investigaciones de cicloadición Diels Alder de Furano en agua. En 2007, Shi y colaboradores implementaron la modificación con furano de nanopartículas autoensambladas de tipo micelar, y anticuerpos modificados con maleimida. Los anticuerpos se ensamblaron a las nanopartículas mediante cicloadición Diels Alder en agua a pH 5.5 y 37°C bajo agitación, como se resume en la *Figura 16*. La metodología desarrollada es promisoría para la creación de partículas bioactivas y puede extenderse a la preparación de vehículos funcionales para inmovilizar y liberar agentes terapéuticos[36].

Otro desarrollo interesante fue el presentado por Smulders y Nitschke en 2012, en el cual desarrollaron un complejo molecular organometálico de hierro, que permite controlar la reacción de cicloadición (*Figura 17*). Se trata de un compuesto que actúa como una capsula que en medio acuoso atrapa el furano y evita que reaccione con la maleimida (dienófilo). La adición de un sustrato competitivo por el sitio de encapsulamiento, como el benceno, libera al furano y la cicloadición transcurre con el dienófilo disponible en el medio[37].

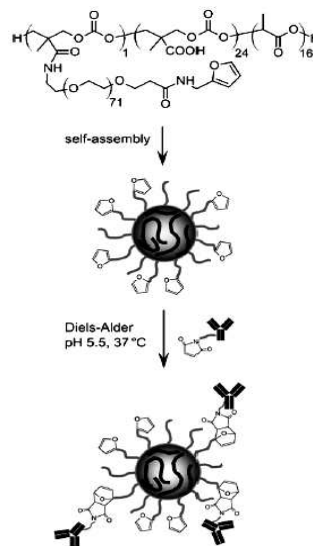


Figura 16. Autoensamblaje de nanopartículas funcionalizadas y anclaje de anticuerpos mediante cicloadición Diels Alder[36]

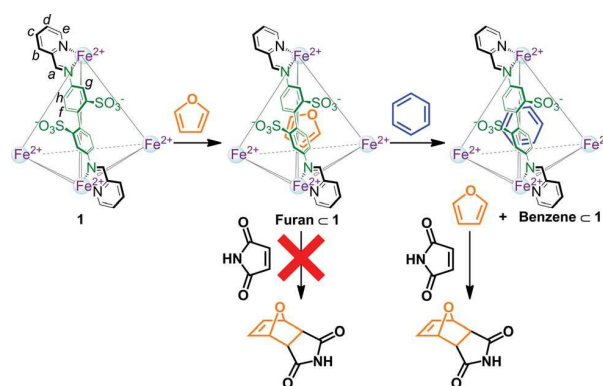


Figura 17. Mecanismo de encapsulamiento en el complejo molecular organometálico [37]

CONCLUSIONES

La cicloadición Diels Alder sobre furano en agua, ha generado aportes importantes en el entendimiento del proceso de cicloadición. Debido a la numerosa cantidad de estudios realizados, el furano es un dieno representativo de la reacción y presenta un inusual comportamiento de selectividad y cicloreversión, explicados en términos de su carácter aromático y estabilidad.

Puede considerarse que a pesar de las incontables investigaciones en torno al proceso químico, aun se requieren estudios que empleen el agua como solvente de reacción, en los cuales se evalúen variables como la temperatura, la concentración, y la polaridad de varios sustratos. Con este tipo de estudios se podrá definir concretamente el alcance de la metodología y se perderá el miedo a tomarla como primera opción en el desarrollo de investigaciones avanzadas en síntesis orgánica.

En cuanto a la preparación de productos naturales, son múltiples las aplicaciones en la preparación de compuestos bioactivos mediante cicloadición Diels Alder, pero casi ningún proceso sintético se ha abordado desde la metodología en agua. Esto puede entenderse por la duda que generan los resultados inesperados que se obtienen en la preparación de aductos más simples. Debe resaltarse el desarrollo de metodologías preparativas exitosas, bien definidas, que pueden ser aplicadas en este tipo de sistemas. Es destacable el ingenioso empleo de la reacción en sistemas bioactivos y de nuevos materiales, con lo cual se

han generado múltiples oportunidades de aplicabilidad que deben continuar en desarrollo.

Finalmente, se requiere dar continuidad a los estudios teóricos de estos sistemas, con el fin de entender y poder generalizar el papel que desempeña el agua como solvente y catalizador del proceso.

REFERENCIAS

- [1] P.P. Garner. "Diels-Alder reactions in aqueous media". *Org. Synth. Water*, **1998**, 46.
- [2] M.J. Diego, HC Hailes. "Studies on the Use of Surfactants in Aqueous Diels-Alder Reactions". *Tetrahedron Lett* 39, **1998**, 2211–2214.
- [3] A. Meijer, S Otto, JBFN Engberts. "Effects of the Hydrophobicity of the Reactants on Diels-Alder Reactions in Water". *J Org Chem* 63, **1998**, 8989–8994.
- [4] S. Otto, JBFN Engberts. "Diels-Alder reactions in water". *Pure Appl Chem* 72, **2000**, 1365–1372.
- [5] S. Narayan, J Muldoon, MG Finn, VV Fokin, HC Kolb, KB Sharpless. "'On Water': Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension". *Angew Chemie* 44, **2005**, 3275–3279.
- [6] A. Chanda, VV Fokin. "Organic Synthesis " On Water """. *Chem Rev* 109, **2009**, 725–748.
- [7] C. Li. "Organic Reactions in Aqueous Media with a Focus on Carbon–Carbon Bond Formations: A Decade Update". *Chem Rev* 105, **2005**, 3095–3165.
- [8] K.C. Nicolaou, SA Snyder, T Montagnon, G Vassilikogiannakis. "The Diels - Alder Reaction in Total Synthesis". *Angew Chemie* 41, **2002**, 1668–98.
- [9] A. Taticchi, F Fringuelli. *The Diels-Alder Reaction Selected practical methods*. vol. 3. **2002**.
- [10] S. Higson, F Subrizi, TD Sheppard, HC Hailes. "Chemical cascades in water for the synthesis of functionalized aromatics from furfurals". *Green Chem* 18, **2016**, 1855–1858.
- [11] T.A. Eggelte, H de Koning, HO Huisman. "Diels-Alder reaction of furan with some dienophiles". *Tetrahedron* 29, **1973**, 2491–2493.
- [12] R.B. Woodward, H Baer. "The Reaction of Furan with Maleic Anhydride". *J Am Chem Soc* 70, **1948**, 1161–1166.
- [13] F.A.L. Anet. "An NMR study of the reaction of furan with maleic anhydride and maleic acid". *Tetrahedron Lett* 25, **1962**, 1219–1222.
- [14] H. Kwart, I Burchuk. "Isomerism and Adduct Stability in the Diels-Alder Reaction. I. The Adducts of Furan and Maleimide". *J Am Chem Soc* 74, **1952**, 3094–3097.
- [15] D.D. Sternbach, DM Rossana. "Intramolecular Diels-Alder reactions of the furan diene: substituent and solvent effects". *Tetrahedron Lett* 23, **1982**, 303–306.
- [16] L.A. Van Royen, R Mijngheer, PJ De Clercq. "Intramolecular Diels-Alder reaction with furan-diene. Total Synthesis of ketotestosterone and adrenosterone". *Tetrahedron* 41, **1985**, 4667–4680.
- [17] U. Pindur, G Lutz, C Otto. "Acceleration and selectivity enhancement of Diels-Alder reactions by special and catalytic methods". *Chem Rev* 93, **1993**, 741–761.
- [18] G. Jenner. "Effect of Water on Chemo- and Endo-Selectivity in High Pressure Diels-Alder Furan Reactions. Hydrophobic or Polar Effects?" *Tetrahedron Lett* 35, **1994**, 1189–1192.
- [19] N Windmon, V Dragojlovic. "Diels-Alder reactions in the presence of a minimal amount of water". *Green Chem Lett Rev* 1, **2008**, 155–163.
- [20] M.V. Gil, V Luque-Agudo, E Roman, JA Serrano. "ChemInform J.D.Corrador / Inv. Jov. 4 (1) (2017) 23-28

Abstract: Expeditious "On-Water" Cycloaddition Between N-Substituted Maleimides and Furans". *Synlett* 25, **2014**, 2179–2183.

- [21] D. Sternbach, D Rossana. "Cyclodextrin Catalysis in the Intramolecular Diels-Alder Reaction With the Furan Diene". *J Am Chem Soc* 104, **1982**, 5853–5854.
- [22] T. Hudlicky, G Butora, SP Fearnley, AG Gum, PJ Persichini, MR Stabile, et al. "Intramolecular Diels-alder reactions of the furan diene (IMDAF); rapid construction of highly functionalised isoquinoline skeletons". *J Chem Soc Perkin Trans. 1*, **1995**, 2393–2398.
- [23] B.A. Keay. "Intramolecular Diels-Alder Reaction of the Diene Unit of Furan in 2.0 M CaCl₂". *J Chem Soc Chem. Comm.* **1987**, 419–421.
- [24] F. Fringuelli, O Piermatti, F Pizzo, L Vaccaro. "Recent Advances in Lewis Acid Catalyzed Diels–Alder Reactions in Aqueous Media". *Eur. J Org Chem*, **2001**, 439–455.
- [25] E.J. Corey. "Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: Methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications". *Angew Chemie - Int Ed* 41, **2002**, 1650–1667.
- [26] H.L. Wei, Z Yang, Y Chen, HJ Chu, J Zhu, ZC Li. "Characterisation of N-vinyl-2-pyrrolidone-based hydrogels prepared by a Diels-Alder click reaction in water". *Eur Polym J.* 46, **2010**, 1032–1039.
- [27] H.L. Wei, Z Yang, HJ Chu, J Zhu, ZC Li, JS Cui. "Facile preparation of poly(N-isopropylacrylamide)-based hydrogels via aqueous Diels-Alder click reaction". *Polymer (Guildf)* 51, **2010**, 1694–1702.
- [28] H.L. Wei, Z Yang, LM Zheng, YM Shen. "Thermosensitive hydrogels synthesized by fast Diels-Alder reaction in water". *Polymer (Guildf)* 50, **2009**, 2836–2840.
- [29] C.M. Nimmo, SC Owen, MS Shoichet. "Diels-alder click cross-linked hyaluronic acid hydrogels for tissue engineering". *Biomacromolecules* 12, **2011**, 824–830.
- [30] H. Tan, JP Rubin, KG Marra. "Direct synthesis of biodegradable polysaccharide derivative hydrogels through aqueous Diels-Alder chemistry". *Macromol Rapid Commun* 32, **2011**, 905–911.
- [31] C. García-Astrain, A Gandini, D Coelho, I Mondragon, A Retegi, A Eceiza, et al. "Green chemistry for the synthesis of methacrylate-based hydrogels crosslinked through Diels-Alder reaction". *Eur Polym J.* 49, **2013**, 3998–4007.
- [32] A. Sanyal. "Diels-alder cycloaddition-cycloreversion: A powerful combo in materials design". *Macromol Chem Phys* 211, **2010**, 1417–1425.
- [33] M.A. Tasdelen. "Diels–Alder "click" reactions: recent applications in polymer and material science". *Polym Chem* 2, **2011**, 21–33.
- [34] A. Gandini. "The furan/maleimide Diels-Alder reaction: A versatile click-unclick tool in macromolecular synthesis". *Prog Polym Sci* 38, **2013**, 1–29.
- [35] L. Rulíšek, P Šebek, Z Havlas, R Hrabal, P Čapek, A Svatoš. "An Experimental and Theoretical Study of Stereoselectivity of Furan–Maleic Anhydride and Furan–Maleimide Diels–Alder Reactions". *J Org Chem* 70, **2005**, 6295–6302.
- [36] M. Shi, JH Wosnick, K Ho, A Keating, MS Shoichet. "Immuno-polymeric nanoparticles by Diels-Alder chemistry". *Angew Chemie - Int Ed* 46, **2007**, 6126–6131.
- [37] M.M.J. Smulders, JR Nitschke. "Supramolecular control over Diels-Alder reactivity by encapsulation and competitive displacement". *Chem Sci* 3, **2012**, 785–788.